Aus dem Diabetes–Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN BLUTGLUKOSE–KONZENTRATIONEN WEIBLICHER STREPTOZOTOCIN–DIABETISCHER OSBORNE–MENDEL–RATTEN WÄHREND DER GRAVIDITÄT UND BEI DER GEBURT UND POST–NATALEN, METABOLISCHEN PARAMETERN DER NACHKOMMEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MICHAEL HELLWIG

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0089

Aus dem Diabetes–Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN BLUTGLUKOSE–KONZENTRATIONEN WEIBLICHER STREPTOZOTOCIN–DIABETISCHER OSBORNE–MENDEL–RATTEN WÄHREND DER GRAVIDITÄT UND BEI DER GEBURT UND POST–NATALEN, METABOLISCHEN PARAMETERN DER NACHKOMMEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MICHAEL HELLWIG

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. BRÜSTER

Referent
gez.:
Prof. Dr. Dr. HERBERG

Korreferent
gez.:
Prof. Dr. MÜLLER

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	6
2.	MATERIAL UND METHODEN	8
2.1.	Tiermaterial	8
2.2.	Tierhaltung	8
2.3.	Futter	9
2.4.	Behandlung der Versuchstiere mit Streptozotocin zur Erzeugung einer diabetischen Stoffwechsellage	10
2.4.1.	Herstellung der Streptozotocin-Injektionslösungen	10
2.4.2.	Austestung verschiedener Streptozotocin-Dosierungen	11
2.5.	Auswahl der Versuchstiere für die Insulinbehandlung	11
2.6.	Insulinsubstitution	12
2.6.1.	Insulinsubstitution durch subkutane Insulinapplikation	12
2.6.2.	Insulinsubstitution mit Hilfe von Membranpumpen	12
2.7.	Membranpumpen und deren Wirkungsprinzip	13
2.7.1.	Beschreibung der Membranpumpen	13
2.7.2.	Methode der Membranpumpenimplantation	15
2.8.	Bestimmung des mütterlichen Körpergewichtes während der Schwangerschaft	15
2.9.	Verpaarung der Versuchstiere	15
2.10.	Geburt und Aufbewahrung der Nachkommen	16
2.11.	Entnahme von Blut- und Gewebeproben	16

		Seite
2.11.1.	Blutentnahme bei den mütterlichen Versuchstieren	16
2.11.2.	Bestimmung des Körpergewichtes bei den Nachkommen	17
2.11.3.	Blutentnahme bei den Nachkommen	17
2.11.4.	Entnahme des Pankreas bei den Nachkommen	18
2.11.5.	Entnahme des Fettgewebes bei den Nachkommen	18
2.12.	Analytische Methoden	19
2.12.1.	Bestimmung der Blutglukose	19
2.12.2.	Bestimmung des Plasmainsulins	20
2.12.3.	Bestimmung des Pankreasinsulins	22
2.12.4.	Bestimmung des Triglyzeridgehaltes im subkutanen Fettgewebe	23
2.13.	Statistische Methoden	26
2.14.	Fixierung und Färbung der histologischen Präparate	27
3.	ERGEBNISSE	31
3.1.	Der Einfluss unterschiedlicher Streptozotocin-Dosierungen auf die Letalitätsrate, die Konzeptionsrate und die Blutglukosekonzentration weiblicher Osborne-Mendel-Ratten	31
3.1.1.	Der Einfluss auf die Letalitätsrate	31
3.1.2.	Der Einfluss auf die Konzeptionsrate	31
3.1.3.	Der Einfluss auf die Blutglukosekonzentration	31
3.2.	Substitution der Muttertiere mit Insulin	34

		Seite
3.2.1.	Insulinbehandlung durch subkutane Insulinapplikation	35
3.2.2.	Insulinbehandlung mit Membranpumpen	36
3.3.	Die Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten in den ersten 17 Schwangerschaftstagen	36
3.4.	Die Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag	37
3.5.	Die Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt	41
3.6.	Das Körpergewicht Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten während der Schwangerschaft	50
3.7.	Die Wurfgrösse und die fetale Mortalitätsrate bei Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten	53
3.8.	Das Körpergewicht Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten	57
3.9.	Die Blutglukosekonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt	59

		Seite
3.10.	Die Blutglukosekonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Muttertiere bei der Geburt	59
3.11.	Die Plasmainsulinkonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt	67
3.12.	Der Pankreasinsulingehalt Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt	69
3.13.	Die Pankreashistologie Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt	70
3.14.	Der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt	78
3.14.1.	Der Gesamttriglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe	78
3.14.2.	Der Triglyzeridgehalt pro Gramm Neugeborenes	79
3.14.3.	Der Triglyzeridgehalt pro Gramm Fettgewebe (Feuchtgewicht)	82
4.	DISKUSSION	86
5.	ZUSAMMENFASSUNG	116
6.	LITERATURVERZEICHNIS	120

1. EINLEITUNG

Es ist bekannt, dass bei Diabetikerinnen eine Schwangerschaft die diabetische Stoffwechsellage kompliziert (MEHNERT und FÖRSTER, 1975), und dass sogar eine Schwangerschaft diabetogen wirken kann (WHITE, 1971).

Der Diabetes kommt in ungefähr 1 auf 1000 Schwangerschaften vor (SIMON und MANZKE, 1980). Die Gefahren bestehen sowohl für die Mutter (Eklampsie, Hydramnion) als auch für das Kind (erhöhte Abortrate und perinatale Mortalität sowie Makrosomie) (HOET, 1977). Insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft verursacht eine Hyperglykämie bei der Mutter einen Hyperinsulinismus mit Makrosomie beim Feten (PEDERSEN, 1967). Um diese Gefahren zu vermeiden, bedarf es einer guten Stoffwechseleinstellung (SIMON und MANZKE, 1980).

Die mögliche Beeinflussung des fetalen Stoffwechsels und damit die Vermeidung postnataler Komplikationen des Neugeborenen durch die Stoffwechselveränderungen diabetischer Mütter während der Schwangerschaft waren bereits häufiger Ziel tierexperimenteller Versuche.

Während früher ein tierexperimenteller Diabetes mellitus durch Pankreatektomie (HULTQUIST, 1950) bzw. Alloxaninjektionen (ANGERVALL, BJÖRNTORP und MARTINSSON, 1965; LAZAROW, KIM und WELLS, 1960; BRÜCKMANN, 1947) induziert wurde, verwendete man nach der Entdeckung der diabetogenen Wirkung des Antibiotikums Streptozotocin durch RA-

KIETEN, RAKIETEN und NADKARNI (1963) dieses wegen seiner geringeren Allgemeintoxizität (GOLOB, RISHI, BECKER, MOORE und SHAH, 1970; JUNOD, LAMBERT, ORCI, PICTET, GONET und RENOLD, 1967; KIM, JATOI und KIM, 1980).

In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir daher Streptozotocin zur Erzeugung einer diabetischen Stoffwechsellage bei den Muttertieren.

Wir wollten bei den Muttertieren den Einfluss des Geburtsvorganges auf die mütterliche Blutglukosekonzentration und bei den Neugeborenen das Körpergewicht sowie Blutglukosekonzentration, Plasma- und Pankreasinsulinkonzentration, B-Zellgranulierung in den Langerhansschen Inseln und die Triglyzeridkonzentration im subkutanen Fettgewebe unmittelbar nach der Geburt in Anhängigkeit von der mütterlichen Stoffwechsellage untersuchen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Tiermaterial

Versuchstiere waren weibliche Osborne-Mendel-Ratten, die im Diabetes-Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf gezüchtet wurden. Die Versuchstiere waren bei Versuchsbeginn elf bis siebzehn Wochen alt.

Die Originalkolonie entstammte dem Institut für Tierzucht der Universität Zürich.

Es wurden insgesamt 441 Tiere verwendet; die Zahl der Nachkommen dieser Tiere betrug 1677.

2.2. Tierhaltung

Die Tiere wurden in einem Raum mit konstanter Temperatur von 23 $\pm$ 2° C, konstanter relativer Luftfeuchtigkeit von 55 $\pm$ 5% und einem 12-stündigen Hell-Dunkel-Rhythmus (6^{00} bis 18^{00} und 18^{00} bis 6^{00} Uhr) gehalten. Jedes Tier war einzeln in einem Makrolon-Käfig Typ 3 (Grundfläche 27 x 42 cm, Fa. Ehret, Emmendingen) untergebracht.

Die Käfige wurden mit gereinigtem Sägemehl (Fa. Buntenbach, Solingen) etwa 1 cm hoch gefüllt und zweimal wöchentlich gereinigt.

2.3. Futter

Die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser und einem Standard-Rattenfutter ssniff R (Fa. Plange, Soest).

Inhaltsstoffe:

Rohnährstoffe:

Rohprotein	21.0 %
Rohfett	3.5 %
Rohfaser	3.5 %
Rohasche	7.0 %
Feuchtigkeit	12.0 %
N-freie Extraktstoffe	53.0 %

Umsetzbare Energie:

Kcal/kg	2 950
KJ/kg	12 349

Aminosäuren:

Lysin	1.2 %
Methionin	0.38 %
Cystin	0.24 %

Vitamine: (je kg Diät)

20 000 I.E. Vitamin A
2 000 I.E. Vitamin D_3
45 mg Vitamin E

Mineralstoffe und Spurenelemente: (je kg Diät)

Ca	11 000 mg
P	8 000 mg
Na	2 000 mg
Mg	1 800 mg
K	10 000 mg
Cl	4 900 mg
Fe	320 mg
Mn	105 mg
Cu	14.9 mg
Zn	90 mg
S	5 100 mg
Co	450 mcg
J	450 mcg

2.4. Behandlung der Versuchstiere mit Streptozotocin zur Erzeugung einer diabetischen Stoffwechsellage

Verwendet wurde Streptozotocin U 9889 (Fa. Upjohn Co., Kalamazoo, USA(+)), eine Mischung aus Lot 60140 und Lot 1613 E, sowie Lot 9164-VDV-136, in Zitrat-Puffer gelöst.

2.4.1. Herstellung der Streptozotocin-Injektionslösungen

Zusammensetzung des Zitratpuffers:

0.1 m	Zitronensäure	(Fa. Merck, Darmstadt	21.0 g
1 n	NaOH	(Fa. Merck, Darmstadt)	200 ml
	Aqua bidest	ad	1000 ml
davon			70 ml
+ 0.1 n	HCl	(Fa. Merck, Darmstadt)	30 ml

Diese Mischung wird auf pH 4.2 bis 4.5 eingestellt. Streptozotocin ist, in Zitratpuffer gelöst, nur ca. fünf Minuten haltbar; daher wurde jeweils nur eine Dosis für insgesamt 5 bis 6 Tiere angesetzt.

Bei einer Streptozotocin-Dosis von 65 mg/kg Körpergewicht wurden 52 mg Streptozotocin in 20 ml Zitratpuffer gelöst, bei 50 mg/kg Körpergewicht 40 mg in 20 ml, bei 35 mg/kg Körpergewicht 28 mg in 20 ml Puffer.

Nach einer 16-stündigen Nahrungskarenz wurde 1 ml Volumen pro 40 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

(+) Wir danken Herrn Dr. W. Dulin für die Überlassung von Streptozotocin.

2.4.2. Austestung verschiedener Streptozotocin-Dosierungen

In einem Vorversuch testeten wir an Gruppen von jeweils 4 Versuchstieren Streptozotocin in einer Dosis von 35, 50 und 65 mg/kg Körpergewicht.

Am 3. Tag nach Injektion des Streptozotocins erhielten jeweils 2 Tiere aus jeder Gruppe eine mit Depot-Insulin Hoechst klar CS bzw. mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllte Membranpumpe (die Beschreibung der Membranpumpen ist unter 2.7.1. aufgeführt) subkutan implantiert.

Vom Operationstag bis zum 12. postoperativen Tag wurde dreimal täglich - um 8^{00}, 16^{00} und 20^{00} Uhr - die Blutglukosekonzentration (die Methode der Blutentnahme ist unter 2.11.1. aufgeführt) bestimmt .

2.5. Auswahl der Versuchstiere für die Insulinbehandlung

Am 1. und 2. Tag nach Streptozotocin-Injektion wurde zwischen 8^{00} und 9^{00} Uhr Blut zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration entnommen.

Zur Insulinbehandlung wurden nur Tiere ausgewählt, deren Blutglukosekonzentration über 300 mg/dl lag.

2.6. Insulinsubstitution

2.6.1. Insulinsubstitution durch subkutane Insulinapplikation

Ab 3. Tag nach Streptozotocin erhielten die Versuchstiere täglich zwischen 14^{00} und 15^{00} Uhr 1 bis 3 I.E. MC Insulin Novo Ultralente pro 100 g Körpergewicht, bzw. 4 I.E. Depot-Insulin Hoechst klar CS pro 100 g Körpergewicht.

Die zu injizierende Insulinlösung wurde durch eine 1 : 10-Verdünnung des Handelspräparates mit physiologischer NaCl-Lösung täglich frisch hergestellt.

Die Injektion erfolgte subkutan in eine Hautfalte der Leistenbeuge. Die individuelle Insulindosis richtete sich nach dem Ergebnis der Blutglukosebestimmungen, die jeden Montag- und Donnerstagmorgen zwischen 8^{00} und 9^{00} Uhr erfolgten, sowie nach dem Verhalten des Körpergewichtes, das täglich vor der Insulininjektion bestimmt wurde (die Methode der Körpergewichtsbestimmung ist unter 2.8. aufgeführt).

2.6.2. Insulinsubstitution mit Hilfe von Membranpumpen

Vom 3. Tag nach Streptozotocingabe bis zum 9. Tag nach Ende der Verpaarungsdauer erhielten die Versuchstiere täglich zwischen 14^{00} und 15^{00} Uhr 4 I.E. Depot-Insulin Hoechst klar CS subkutan in eine Hautfalte der Leistenbeuge injiziert.

Die Membranpumpen wurden am 9. Tag nach Ende der Verpaarungsdauer subkutan implantiert (die Beschreibung der Verpaarung ist unter 2.9. aufgeführt).

2.7. Membranpumpen und deren Wirkungsprinzip

2.7.1. Beschreibung der Membranpumpen

Verwendet wurden Alzet osmotic minipumps, model 1701 (Pumprate 1 ul pro Stunde) und model 1702 (Pumprate 0.62 µl pro Stunde) der Fa. ALZA, Palo Alto, California, USA.

Eine Pumpe Modell 1702 ist 24.0 mm lang, hat einen Aussendurchmesser von 6.2 mm, ein Leergewicht von 580 mg und ein nominales Füllvolumen von 160 µl.

Ein Membranpumpensatz besteht aus:

1 osmotische Minipumpe,
1 Fliessmoderator,
1 Fülltubus.

Die Pumpenmembran besteht aus Zellulose-Estern, der Fliessmoderator aus nicht-rostendem Stahl, die Reservoir-Membran aus thermo-plastischem Kohlenwasserstoff-Elastomer. Die Pumpen arbeiten während der ersten 9 Tage im steady state mit einer in-vitro-Pumprate von durchschnittlich 0.62 µl pro Stunde. Die längste Pumprate wurde mit 12 Tagen angegeben (in: Alzet osmotic minipumps, specifications and descriptions of

functions). Füllmethode: Die Pumpen werden mit sterilisierten Pinzetten gefasst und mit einer 1-ml-Spritze und aufgesetztem Fülltubus luftblasenfrei gefüllt. Zur Füllmengenbestimmung werden die Pumpen vor und nach Füllung auf einer Analysenwaage (Fa. Mettler, H54) gewogen.

Austestung des Restvolumens in vitro

Um das Restvolumen in den Alzet-Membranpumpen zu bestimmen, führten wir folgenden Versuch durch:

Die Membranpumpe wurde nach Vorschrift mit Depot-Insulin Hoechst klar CS gefüllt, das Füllgewicht mit einer Analysenwaage (Fa. Mettler, H54) bestimmt und die Membranpumpe in einem Schliffröhrchen mit 10 ml physiologischer NaCl-Lösung bei 37° C für 7 Tage inkubiert. Eine 2-ml-Insulinspritze, Adapter und Fülltubus wurden auf einer Analysenwaage (Fa. Mettler, H54) gewogen. Damit wurde das Restvolumen aus der Membranpumpe entnommen und das Gesamtgewicht bestimmt. Die Differenz wurde als Restvolumen in Prozent des Ausgangsvolumens gesetzt.

Austestung des Restvolumens in vivo

Zwei wie oben beschriebene gefüllte Membranpumpen wurden einem Versuchstier implantiert und nach einer Woche wieder entnommen. Die Restvolumina wur-

den mit einer 2-ml-Insulinspritze entnommen und wie im vorigen Abschnitt bestimmt.

2.7.2. Methode der Membranpumpenimplantation

Am 9. Tag nach Ende der Verpaarung wurden die Versuchstiere mit Äther narkotisiert. Nach einem 2 cm langen Hautschnitt im Nacken wurde jeweils eine Membranpumpe im subkutanen Gewebe plaziert und der Hautschnitt mit einer Einzelkopfnaht verschlossen..

2.8. Bestimmung des mütterlichen Körpergewichtes während der Schwangerschaft

Injektionsbehandelte Tiere: Das Gewicht der Versuchstiere wurde täglich zwischen 14^{00} und 15^{00} Uhr auf einer Oberschalenwaage (2304, Fa. Sartorius) bestimmt und protokolliert.

Die Tiere, die Membranpumpen subkutan implantiert bekommen hatten, wurden in der Regel täglich gewogen; die unbehandelten Kontrolltiere wurden zu Beginn und gegen Ende der Schwangerschaft gewogen. Die Gewichtsbestimmung erfolgte auf einer Oberschalenwaage (2304, Fa. Sartorius) und wurde protokolliert.

2.9. Verpaarung der Versuchstiere

Am 11. und 12. Tag nach Streptozotocingabe wurde jeweils die Hälfte der Versuchstiere für vier Tage mit

einer männlichen Ratte des gleichen Stammes verpaart und nach Ablauf dieser Zeit wieder in Einzelkäfigen gehalten.

2.10. Geburt und Aufbewahrung der Nachkommen

Prinzipiell wurden alle Nachkommen beim jeweiligen Muttertier belassen. Ausnahmen wurden gemacht, wenn das Muttertier bei der Geburt starb oder die Nachkommen durch Kannibalismus verletzte oder tötete. Die Nachkommen dieser Muttertiere wurden anderen Muttertieren zugeteilt.

Bei einem Teil der Nachkommen untersuchten wir den Einfluss völliger Nahrungskarenz auf die Stoffwechselparameter. Die Nachkommen wurden nach Abschluss der Geburtsphase vom Muttertier getrennt und in einem Wärmeschrank (Fa. Heraeus) bei konstanter Temperatur von 37° C bis zur Entnahme der Blut- und Gewebeproben in mit Zellstoff ausgelegten Bechergläsern aufbewahrt.

Zur Kennzeichnung erhielten alle Nachkommen mit einem Faserschreiber eine Farbmarkierung auf den Rücken.

2.11. Entnahme von Blut- und Gewebeproben

2.11.1. Blutentnahme bei den mütterlichen Versuchstieren

Den mütterlichen Versuchstieren wurde während der

Schwangerschaft zweimal wöchentlich, montags und donnerstags, zwischen 8^{00} und 9^{00} Uhr, aus der skarifizierten Schwanzspitze Blut entnommen, das in einer 10-µl-Einmalpipette aufgenommen wurde.

In den letzten drei bis fünf Schwangerschaftstagen wurde die Blutentnahme täglich durchgeführt. Zusätzlich wurden vor, während und nach der Geburt weitere Blutproben entnommen.

2.11.2. Bestimmung des Körpergewichtes bei den Nachkommen

Das Gewicht der Nachkommen wurde sofort nach der Abnabelung durch das Muttertier auf einer Oberschalenwaage (2304, Fa. Sartorius) bestimmt und zusammen mit der Geburtszeit protokolliert.

Das Tötungsgewicht wurde unmittelbar vor der Tötung bestimmt und protokolliert.

2.11.3. Blutentnahme bei den Nachkommen

Die Nachkommen wurden durch Scherenschlag getötet. Für die Bestimmung der Blutglukosekonzentration benutzten wir 10-µl-Einmalpipetten, die mit Blut aus den arteriellen und venösen Halsgefässen gefüllt wurden.

Weiteres Blut und Gewebswasser wurde während der Präparation mit 0.5-ml-Glaspipetten entnommen.

2.11.4. Entnahme des Pankreas bei den Nachkommen

Nach Eröffnung der Bauchhöhle mit einem Medianschnitt wurde das Pankreas freigelegt und in toto möglichst schnell exzidiert und sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren.

Die Aufbewahrung bis zur Aufarbeitung erfolgte bei - 18° C.

2.11.5. Entnahme des Fettgewebes bei den Nachkommen

Aus der Hüft- und Achselregion wurde das gesamte subkutane Fettgewebe entnommen und das Gewicht auf einer Analysenwaage (Fa. Mettler, H54) bestimmt und protokolliert. Das Fettgewebe wurde auf die gleiche Weise wie das Pankreasgewebe schockgefroren und bis zur Triglyzeridbestimmung aufbewahrt.

Nicht eingefroren wurden die zur Fettzellisolierung herangezogenen Proben.

2.12. Analytische Methoden

2.12.1. Bestimmung der Blutglukose

Reagenzien:

Hämolyse-Reagenz:

Lösung 1:	Phosphatpuffer	70	mmol/l, pH 7.8
	$MgSO_4$	4	mmol/l
	NADP	1.3	mmol/l
	ATP	1.3	mmol/l
Lösung 2:	Hexokinase	≥ 6.3	U/ml
	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase	≥ 11	U/ml
	NaCl	144	mmol/ml

Alle Substanzen wurden von Fa. Boehringer, Mannheim, bezogen.

Die Dosierung der einzelnen Lösungen erfolgte mit einem Dilutor LKB 2075 (Fa. LKB Clinicon, USA).

Methode:

10 µl Vollblut werden mit Einmalpipetten in Plastikröhrchen (Fa. Eppendorf) gefüllt, in denen sich 1.0 ml Hämolysereagenz befindet.

Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration erfolgt enzymatisch über Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase nach SCHMIDT (1973) mit dem LKB 2086 Reaction Rate Analyzer und LKB Kinetic Data Processor 2082-075 (Fa. LKB Clinicon, USA).

Testprinzip:

$$\text{Glukose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glukose-6-Phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glukose-6-Phosphat} + \text{NADP}^{+} \xrightarrow{\text{G-6-P-DH}} \text{Glukonat-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}$$

Aus der Extinktionsänderung wird die Konzentration automatisch berechnet und in mg/dl ausgedruckt.

2.12.2. Bestimmung des Plasmainsulins

Reagenzien:

Phadebas^{R}-Testansatz (Fa. Deutsche Pharmacia GmbH, Frankfurt).

1. Sephadex-Anti-Insulin-Komplex mit Meerschweinchen-Antikörpern, lyophilisiert
2. Insulinstandard 320 µU/ml
3. Insulin-^{125}J, 8 ng ~ 3 uCi
4. Puffersubstanz 4.2 g

Der Ratteninsulinstandard wurde von Fa. Novo, Kopenhagen (Lot.-Nr. R 171 und Lot.-Nr. RC 791009), bezogen.

Methode:

Das Blut wird in vorpräparierten Plastikröhrchen (Fa. Eppendorf) aufgefangen. Die Röhrchen sind mit Heparin (Liquemin^{R}, Fa. Hoffmann-La Roche, 5000 USP-E/ml) und Aprotinin (Trasylol^{R}, Fa. Bayer, 100 000 KIE/10 ml) benetzt und luftgetrocknet. Das

heparinisierte Blut wird zweimal zentrifugiert und das Plasma bis zur Bestimmung bei - 18° C aufbewahrt.

Die Insulinbestimmung erfolgt mit dem Phadebas-Testansatz. Ein Ratteninsulinstandard wird in aufsteigenden Konzentrationen in jedem Testansatz mitgemessen, und die erhaltenen Werte der eingesetzten Plasmen werden gegen den Rattenstandard abgelesen.

Testprinzip:

Aliquote Mengen des Plasmas werden mit einer definierten Menge jodmarkierten Insulins und Sephadex-Insulinantikomplex inkubiert. Nach der Inkubation werden die Partikel durch Zentrifugieren sedimentiert und gewaschen. Anschliessend wird die an die Sephadex-Partikel gebundene Radioaktivität in einem γ-Counter (Fa. Berthold-Frieseke, Wildbad/Rhön) gemessen. Je höher die Insulinkonzentration im Plasma ist, desto mehr steigt die Bindung des Plasmainsulins an die Antikörper an, und desto mehr sinkt die Bindung des jodmarkierten Insulins an die Antikörper ab. Die Verdünnungsreihe einer Eichlösung wird als Insulinstandardkurve verwendet.

2.12.3. Bestimmung des Pankreasinsulins

Reagenzien:

vergällter Alkohol 95 %
saurer Alkohol: aus 1400 ml vergälltem 95 %igem Alkohol
+ 350 ml Aqua bidest.
+ 10 ml H_3PO_4, Dichte 1.65
5 n NH_4OH
1 n NH_4OH
1 n H_2SO_4
2 n HCl
Diäthyläther p.a.
Alle Reagenzien von Fa. Merck, Darmstadt.

Methode:

Die Extraktion des Pankreasinsulins erfolgte nach einer eigenen Modifikation der Methode von DAVOREN (1962). Das tiefgefrorene Pankreasgewebe von zwei bis fünf Nachkommen wird gewogen und mit 15 ml saurem Alkohol bei Raumtemperatur homogenisiert, 1 Stunde in einem Schüttler (Fa. Desaga) geschüttelt, 10 Minuten bei - 10° C und mit 3000 Upm in einer Kryozentrifuge (Fa. Heraeus-Christ) zentrifugiert und der Überstand gesammelt.

Auf das Präzipitat werden 15 ml saurer Alkohol gegeben, 1 Stunde geschüttelt, zentrifugiert und die beiden Überstände der ersten und zweiten Zentrifugation vereinigt. Das Präzipitat wird verworfen.

Die Überstände werden mit 5 n NH_4OH auf pH 8.2 titriert und sofort danach 5 Minuten zentrifugiert. Das Präzipitat wird verworfen, der Überstand sofort mit 1 n H_2SO_4 auf pH 5.3 gebracht.

Auf die Überstände wird das sechsfache Volumen Äther-Alkohol (3.5 : 1.5) gegeben und zur Präzipitation über Nacht bei - 18° C aufbewahrt.

Am nächsten Tag wird zentrifugiert, und die Überstände werden verworfen.

Das Präzipitat wird mit 1 ml 2 n HCl gelöst und mit 1 n NH_4OH auf pH 3 bis 4 eingestellt. Der Extrakt wird in Wassermannröhrchen überführt und bis zur Insulinbestimmung bei - 18° C aufbewahrt.

2.12.4. Bestimmung des Triglyzeridgehaltes im subkutanen Fettgewebe

Extraktion der Triglyzeride aus dem Fettgewebe:

Auf das bei - 18° C tiefgefrorene Fettgewebe werden mit einer Vollpipette 3 ml Chloroform-Methanol-Lösung (2 : 1) gegeben und sieben Tage im Kühlschrank bei 8° C aufbewahrt. Die Gewebestückchen werden abfiltriert, das Filtrat wird in 5-ml-Polypropylenröhrchen aufgefangen, und Gewebestückchen und Filterpapier werden zweimal mit Chloroform-Methanol-Lösung nachgewaschen. Das Filtrat wird im Wärme-

schrank (Fa. Heraeus) bei 50° C eingedampft.

Mit einem Pipettor (Oxford Laboratories) wird 1 ml 5%-Tween-80-Chloroform-Lösung (Tween 80, Fa. Merck, Darmstadt) auf den Rückstand gegeben, nach kurzem Schütteln bei 50° C im Wärmeschrank aufbewahrt, bis das Chloroform verdampft ist.

Mit einer Enzympipette wird 0.5 ml physiologische NaCl-Lösung auf den Rückstand der Tween-80-Extraktionslösung gegeben. Die Röhrchen werden luftdicht verschlossen und bis zur Triglyzeridbestimmung im Kühlschrank bei 8° C aufbewahrt.

Die Bestimmung des Glyzerins in den Extraktionslösungen erfolgt nach enzymatischer Spaltung der Triglyzeride nach einer modifizierten Methode nach WAHLEFELD (in Bergmeyer, 1974).

Reagenzien:

Lösung 1:	Phosphat-Puffer	50	mmol/l, pH 7.0
	$MgSO_4$	4	mmol/l
	Natrium-Dodecylsulfat	0.35	mmol/l
Lösung 2:	NADH	12	mmol/l
	ATP	22	mmol/l
	Phosphorenolpyruvat	18	mmol/l
Lösung 3:	LDH	≥ 300	U/ml
	PK	≥ 50	U/ml
	Lipase	≥ 4000	U/ml
	Esterase	≥ 30	U/ml

Lösung 4: GK = 150 U/ml zuzüglich ATP (46 mg Adenosin-5'-Triphosphat in physiologischer NaCl-Lösung.

Alle Substanzen wurden von Fa. Boehringer, Mannheim, bezogen. Die Dosierung der einzelnen Lösungen erfolgt mit einem Dilutor LKB 2075 (Fa. LKB Clinicon, USA).

Methode:

50 µl Extraktionslösung werden mit Lösung 1 und Lösung 2 versetzt. Die Bestimmung der Triglyzeride erfolgt über die Bestimmung des freigesetzten Glyzerins nach enzymatischer Spaltung in einer modifizierten Methode nach WAHLEFELD (in Bergmeyer, 1974).

Testprinzip:

$$\text{Triglyzeride} \xrightarrow{\text{Lipase/Esterase}} \text{Glyzerin} + \text{Fettsäuren}$$

$$\text{Glyzerin} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{GK}} \text{Glyzerin-3-Phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow{\text{PK}} \text{Pyruvat} + \text{ATP}$$

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$$

Aus der Extinktionsänderung wird die Konzentration der Triglyzeride automatisch durch LKB Kinetic Data Processor 2080-055 in mmol/l berechnet und ausgedruckt. Die Bestimmung erfolgte mit LKB 2086 Reaction Rate Analyzer (Fa. LKB Clinicon, USA).

Berechnung:

Aus dem Ergebnis der Triglyzeridbestimmung wird der Triglyzeridgehalt des Fettgewebes mit folgender Gleichung berechnet:

$$\mu g \text{ Triglyzerid/mg Fettgewebe} = \frac{0.55 \cdot 869 \cdot x}{Z}$$

0.55 = Endvolumen jeder Probe in ml
869 = Mol-Gewicht von Triolein als Vergleichssubstanz
x = Triglyzeridkonzentration der Proben in mmol/l
Z = Menge des entnommenen subkutanen Fettgewebes

$$\mu g \text{ Triglyzerid/g Fettgewebe} = \frac{x}{Z} \cdot 0.55 \cdot 869 \cdot 1000$$

2.13. Statistische Methoden

1. Mittelwert $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$

2. Standardabweichung $SD = \pm \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$

3. SEM = Standardabweichung des Mittelwertes = $\frac{S_x}{n}$

4. Signifikanz von Mittelwertunterschieden (t-Test für unabhängige Stichproben)

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{} \cdot \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Die Signifikanzwahrscheinlichkeit p lässt sich unter Zugrundelegung des Wertes von t und der Freiheitsgrade (n) des Testes aus den entsprechenden Tabellen nach Geigy (1960) ablesen.

5. Regressionsfunktion $y = a + bx$

6. Regressionskoeffizient $b = \frac{\sum (x - x_x)(y - \bar{x}_y)}{\sum (x - \bar{x}_x)^2}$

7. Korrelationskoeffizient r der Regressionsfunktion

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}$$

8. Signifikanz des Korrelationskoeffizienten gegen Null

$$t = \frac{r \sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r^2}}$$

9. Signifikanz von Mittelwertunterschieden
(t-Test für abhängige Stichproben)

$$t = \frac{\frac{\sum \bar{x}_i}{n}}{\sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2/n}{n(n-1)}}}$$

2.14. Fixierung und Färbung der histologischen Präparate

Die entnommenen Pankreata werden unverzüglich in einer modifizierten Bouin'schen Lösung 24 Stunden fixiert. Die weitere Dehydratation erfolgte mit

70% Alkohol (Fa. Merck, Darmstadt)	30 min.
80% Alkohol (Fa. Merck, Darmstadt)	30 min.
96% Alkohol (Fa. Merck, Darmstadt)	15 min.
Isopropylalkohol (Fa. Merck, Darmstadt)	15 min.
Benzoesäuremethylester (Fa. Merck)	über Nacht
Benzol (Fa. Merck, Darmstadt)	5 min.

Die auf diese Weise dehydrierten Pankreata werden 8 Stunden in weiches Paraffin (Schmelzpunkt 51 - 53° C, Fa. Merck, Darmstadt) und anschliessend über Nacht in hartes Paraffin (Schmelzpunkt 57 - 60° C, Fa. Merck, Darmstadt) getaucht und in hartem Paraffin eingebettet.

Mit einem Schlittenmikrotom (HN 40, Fa. Leitz, Wetzlar) werden 5 µm dünne Schnitte angefertigt, in einem Wasserbad bei 40° C gestreckt, auf Objektträger aufgezogen, die mit Eiweissglyzerin (Fa. Chroma, Stuttgart) beschichtet sind, und 24 Stunden in einem Wärmeschrank bei 40° C getrocknet.

Die Färbung der Präparate erfolgte nach einer modifizierten Methode nach HALMI (1952):

Das Paraffin wird mit Xylol entfernt und eine Dehydratation über eine absteigende Alkoholreihe durchgeführt. Danach werden die Schnitte fliessend gewässert, um die Pikrinsäure auszuwaschen. Sollte diese nicht ganz entfernt worden sein, werden die Schnitte einige Minuten in eine Lösung aus 1 ml wässrigem Lithiumkarbonat (Fa. Merck, Darmstadt) und 50 ml 70% Alkohol getaucht.

Die Schnitte werden erneut fliessend gewässert und kurz in 70% Alkohol getaucht.

Es folgt eine 10-minütige Färbung mit Aldehyd-Fuchsin-Lösung, bis sich die B-Zellgranula dunkelviolett angefärbt haben.

Die Schnitte werden dreimal in 96% Alkohol ausgewaschen,

und zwar zuerst 30 Sekunden, dann 2.5 Minuten, dann 4 Minuten.

Nach einem kurzen Eintauchen in 70% Alkohol und danach in Aqua dest. werden die Schnitte 30 Sekunden in Mayer's Hämatoxylin gefärbt.

Es folgt ein fliessendes Wässern für 30 Minuten.

Dann werden die Schnitte kurz in Aqua dest. eingetaucht und 1.5 Minuten in HALMI-Lösung angefärbt.

Nach einem Eintauchen der Schnitte in Aqua dest. für eine Minute erfolgt eine Dehydrierung über eine aufsteigende Alkoholreihe.

Die Schnitte werden in Xylol geklärt und mit einem Deckgläschen abgedeckt.

Reagenzien:

Fixierung: modifizierte Bouin'sche Lösung:

85 ml gesättigte wässrige Pikrinsäure
10 ml Formalin
5 ml Eisessig

Farblösungen: Aldehyd-Fuchsin:

100 ml 60% Alkohol
0.5 g Pararos-Anilin(+)
1 ml Paraldehyd
1.5 ml konz. HCl

2 Tage bei Raumtemperatur reifen lassen, vor Gebrauch filtrieren.

HALMI-Lösung:

100 ml Aqua dest.
0.3 g Lichtgrün, gelblich
0.2 g Orange G(+)
0.5 g Wolframatophosphorsäure

Lösen und vor Gebrauch filtrieren.

Hämatoxylin nach Mayer:

1 g Hämatoxylin
1000 ml Aqua dest.
0.2 g Natrium-Jodat
50 g Kalium-Aluminium-Sulfat

Durch Erwärmen lösen, dazu:

50 g Chloralhydrat
1 g krist. Zitronensäure

geben.

Mit (+) gekennzeichnete Substanzen stammen von Fa. Chroma, Stuttgart, alle übrigen Substanzen von Fa. Merck, Darmstadt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Der Einfluss unterschiedlicher Streptozotocin-Dosierungen auf die Letalitätsrate, die Konzeptionsrate und die Blutglukosekonzentration weiblicher Osborne-Mendel-Ratten

3.1.1. Der Einfluss auf die Letalitätsrate

Die Letalität bis zum 9. Tag nach Streptozotocin-Gabe war nach intraperitonealer Applikation von 50 mg/kg Streptozotocin mit 5.3 % weniger als ein Drittel so hoch wie nach Gabe von 65 mg/kg Körperwicht mit 17.9 % (Tab. 1).

3.1.2. Der Einfluss auf die Konzeptionsrate

In unseren Versuchen fanden wir keinen Unterschied in der Konzeptionsrate nach einer Streptozotocin-Gabe von 50 bzw. 65 mg/kg Körpergewicht. Nach 50 mg/kg Streptozotocin lag die Konzeptionsrate bei 35.7 %, nach 65 mg/kg Streptozotocin bei 35.9 %.

Die Konzeptionsrate in den Kontrollgruppen lag mit 65.3 % deutlich höher (Tab. 1).

3.1.3. Der Einfluss auf die Blutglukosekonzentration

In einem getrennten Versuch testeten wir an drei

Tabelle 1: Der Einfluss unterschiedlicher Streptozotocin-Dosierungen auf die Letalitätsrate und Konzeptionsrate weiblicher Osborne-Mendel-Ratten

Streptozotocin Dosis in mg/kg	Letalitätsrate in %	Konzeptionsrate in %
50	5.3	35.7
65	17.9	35.9
Kontrollen	0	65.3

Gruppen von jeweils 4 Tieren eine Streptozotocin-Dosis von 35, 50 und 65 mg/kg Körpergewicht (Abb. 1a - 1c).

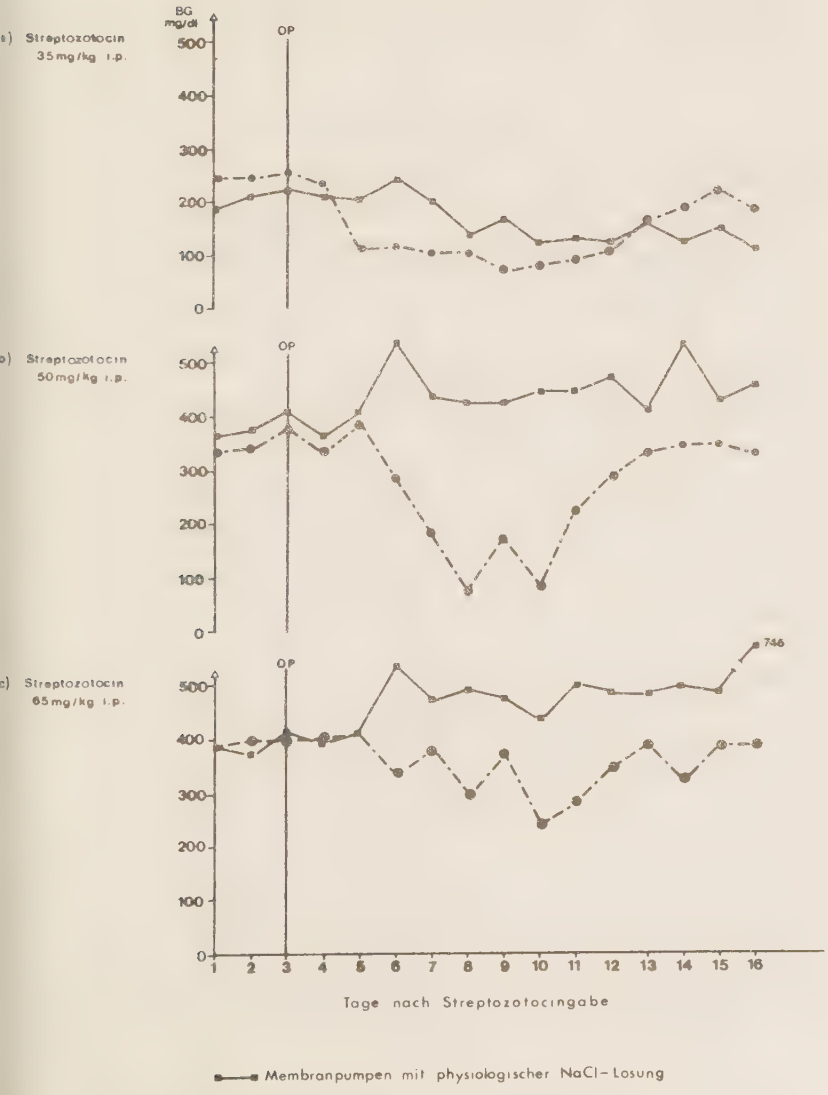
Bei 35 mg/kg Streptozotocin zeigte sich, dass diese Dosis nur in 2 Fällen eine diabetische Stoffwechsellage hervorrief. Bei 50 und 65 mg/kg Streptozotocin wurden jeweils alle 4 Tiere hyperglykämisch.

Am 3. Tag nach Streptozotocin-Gabe erhielten jeweils zwei Tiere jeder Gruppe eine mit "Depot-Insulin Hoechst CS klar" gefüllte Membranpumpe, die zwei restlichen Tiere jeder Gruppe Membranpumpen, die mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllt waren.

Es wurden Membranpumpen Modell 1701 mit einer Pumprate von 1 µl pro Stunde und einer Pumpzeit von 7 Tagen verwendet.

Die Insulindosis betrug während der Versuchsdauer 0.37 bis 0.48 IE pro 100 g Körpergewicht und Tag.

Abb. 1 a - c : Der Verlauf der Blutglukosekonzentration weiblicher Osborne-Mendel-Ratten nach 35, 50 und 65 mg/kg Streptozotocin i.p. mit und ohne Insulin. Substitution durch s.c. implantierte Membranpumpen



Nach Implantation der Membranpumpen erzielten wir bei den Insulin-behandelten Tieren, die 50 mg/kg Streptozotocin erhalten hatten, den deutlichsten und gleichmässigsten Abfall der Blutglukosekonzentration gegenüber den Ratten, die kein Insulin in den Membranpumpen hatten.

In unseren Versuchen kam in den Gruppen A und B eine Streptozotocin-Dosis von 65 mg/kg Körpergewicht zur Anwendung, in den Gruppen C und D eine Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht. Die Kontrolltiere erhielten kein Streptozotocin.

3.2. Substitution der Muttertiere mit Insulin

Durch unterschiedliche Streptozotocin- und Insulindosierungen gelang es uns, bei den Tieren eine schwer diabetische und eine leicht diabetische Stoffwechsellage zu erzeugen. Unsere Tiere wurden in 6 verschiedenen Gruppen zusammengefasst.

Die Gruppen der leicht diabetischen Tiere bezeichneten wir mit A und B. Die Ratten der Gruppe A hatten während der Schwangerschaft einen mittleren Blutglukosespiegel von 163 mg/dl, die der Gruppe B von 249 mg/dl (Tab. 2).

Die beiden Gruppen der schwer diabetischen Ratten bezeichneten wir mit C und D. Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration in der Gruppe C lag bei

329 mg/dl, die der Gruppe D bei 373 mg/dl (Tab. 2).

Zwei weitere Gruppen, die als Kontrollen verwendet wurden, erhielten die Bezeichnung K_1 und K_2. In diesen beiden Gruppen lag die durchschnittliche Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft bei 104 mg/dl in Gruppe K_1 und bei 87 mg/dl in Gruppe K_2 (Tab. 2).

Die Tiere der Gruppen A, B und C wurden durch tägliche Insulininjektionen behandelt. Die Tiere der Gruppe D wurden bis zum 8. Tag nach Ende der Verpaarung mit täglicher Insulininjektion behandelt und erhielten am 9. Tag Membranpumpen implantiert.

Die Tiere der Kontrollgruppe K_1 erhielten ebenfalls am 9. Tag nach Ende der Verpaarung Membranpumpen implantiert, die jedoch mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllt waren. Die Tiere der Kontrollgruppe K_2 blieben unbehandelt.

3.2.1. Insulinbehandlung durch subkutane Insulinapplikation

Die Tiere der Gruppe A erhielten während der Schwangerschaft durchschnittlich 5.52 $\pm$ 0.86 IE Ultralente Insulin Novo pro Tag.

Die Tiere der Gruppe B erhielten 6.05 $\pm$ 1.22 IE Insulin Novo pro Tag.

Die Tiere der Gruppe C erhielten 10.28 $\pm$ 1.22 IE

Depot-Insulin Hoechst CS klar pro Tag.

Der Unterschied in den Insulindosierungen zwischen den Gruppen A und B ist nicht signifikant.

3.2.2. Insulinbehandlung mit Membranpumpen

Die Tiere der Gruppe D erhielten bis zum 8. Tag nach Ende der Verpaarung 10.17 ± 0.19 IE Depot-Insulin Hoechst CS klar pro Tag subkutan injiziert. Anschliessend wurden die Membranpumpen implantiert. Nach Implantation der Membranpumpen am 9. Tag nach Ende der Verpaarung betrug die durchschnittliche tägliche Insulindosis pro Tier 0.6 IE Depot-Insulin Hoechst CS klar.

3.3. Die Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten in den ersten 17 Schwangerschaftstagen

Die Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft wurde regelmässig bestimmt: Zweimal wöchentlich bei den diabetischen Muttertieren, einmal wöchentlich bei den Kontrolltieren.

Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration vom 1. bis 17. Schwangerschaftstag lag bei der Kontrollgruppe K_1 bei 110 ± 7 mg/dl und bei Kontrollgruppe K_2 bei 91 ± 13 mg/dl (K_1 vs K_2 $p < 0.001$). Die Blutglukosekonzentration lag bei den Tieren der beiden Kon-

trollgruppen signifikant niedriger als bei den Tieren in der Gruppe A ($p < 0.01$) und bei den Tieren der Gruppen B, C und D ($p < 0.001$).

Die höchsten Blutglukosekonzentrationen beobachteten wir bei den Tieren mit einem schweren Diabetes, und zwar 338 $\pm$ 88 mg/dl bzw. 382 $\pm$ 41 mg/dl bei den Tieren der Gruppen C bzw. D. Der Unterschied in der Blutglukosekonzentration zwischen diesen beiden Gruppen ist signifikant ($p < 0.05$). Die Tiere der leicht diabetischen Gruppen A und B, die sich in ihrer Blutglukosekonzentration nicht signifikant voneinander unterschieden, lagen mit 199 $\pm$ 113 mg/dl bei der Gruppe A und 261 $\pm$ 95 mg/dl bei der Gruppe B zwischen den mittleren Blutglukosespiegeln der Kontrollgruppen und der Tiere mit einem schweren Diabetes.

Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration lag bei den Tieren der Gruppe A signifikant niedriger als bei den Tieren der Gruppen C und D ($p < 0.001$). Die mittlere Blutglukosekonzentration der Tiere der Gruppe B lag signifikant niedriger als diejenige der Tiere der Gruppe D ($p < 0.001$) (Tab. 2).

3.4. Die Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag

Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration vom

Tabelle 2: Durchschnittliche Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten während der Schwangerschaft

Gruppe	Blutglukosekonzentration (mg/dl)		
	1. - 17.	18. - 21.	1. - 21. Tag
A	199 ± 113 (20)	94 ± 45 (20)	163 ± 111 (20)
B	261 ± 95 (4)	236 ± 102 (4)	249 ± 97 (4)
C	338 ± 88 (26)	310 ± 76 (26)	329 ± 88 (26)
D	382 ± 41 (22)	358 ± 60 (22)	373 ± 57 (22)
K_1	110 ± 7 (14)	99 ± 7 (14)	104 ± 9 (14)
K_2	91 ± 13 (50)	83 ± 10 (50)	87 ± 11 (50)

Statistische Unterschiede der Blutglukosekonzentration vom 1. - 17. vs 18. - 21. Schwangerschaftstag

Gruppe	1. - 17. vs 18. - 21. Tag
A	$p < 0.001$
B	n.s.
C	n.s.
D	n.s.
K_1	$p < 0.001$
K_2	$p < 0.001$

Mittelwert ± SD
Anzahl der Muttertiere in Klammern
n.s. = nicht signifikant

18. bis 21. Schwangerschaftstag lag bei den Tieren aller Gruppen unter der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration vom 1. bis 17. Schwangerschaftstag.

Bei den Tieren der Kontrollgruppen wurden die niedrigsten Werte mit 99 ± 7 mg/dl bei den Tieren der Gruppe K_1 und 83 ± 10 mg/dl bei den Tieren der Gruppe K_2 beobachtet ($p < 0.001$). Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration bei den Tieren der Gruppe A sank auf 94 ± 45 mg/dl und lag damit zwischen den Blutglukosekonzentrationen der Kontrollgruppen. Statistisch unterschied sich die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der Gruppe A jedoch nicht von den Blutglukosekonzentrationen beider Kontrollgruppen.

Bei den Tieren der Gruppe B blieb der mittlere Blutglukosespiegel vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag mit 236 ± 102 mg/dl im gleichen Bereich wie vom 1. bis 17. Schwangerschaftstag und unterschied sich signifikant von dem der Tiere der Gruppen K_1 und K_2 ($p < 0.001$). Der mittlere Blutglukosespiegel von den Tieren der Gruppe B unterschied sich nicht signifikant von dem der Tiere der Gruppe C; zur Gruppe D wurde jedoch ein signifikanter Unterschied gefunden ($p < 0.005$).

Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration zwischen dem 18. und 21. Schwangerschaftstag zeigte bei den Tieren der Gruppe C mit 310 ± 76 mg/dl und der Gruppe D mit 358 ± 60 mg/dl einen leichten Abfall gegenüber der Blut-

glukosekonzentration vom 1. bis 17. Schwangerschaftstag. Auch hier blieb der Unterschied zu den Kontrollgruppen signifikant ($p < 0.001$).

Einen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Blutglukosespiegeln vom 1. bis 17. im Vergleich zum 18. bis 21. Schwangerschaftstag fanden wir bei den Tieren der Gruppen K_1 und K_2 sowie bei den Tieren der Gruppe A (jeweils $p < 0.001$). Innerhalb der Gruppen B, C und D wurde keine signifikante Abnahme des Blutglukosespiegels zwischen beiden Zeiträumen gefunden (Tabb. 2 und 3).

Betrachtet man die Blutglukosekonzentration vom 17. bis 21. Schwangerschaftstag, so sieht man bei den Tieren der Gruppen A, B, C und K_1 eine kontinuierliche Abnahme der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration bis zum 21. Tag, während bei den Tieren der Gruppen B und K_2 die durchschnittliche Blutglukosekonzentration konstant bleibt. Vergleicht man die durchschnittliche Blutglukosekonzentration vom 17. bzw. 18. Schwangerschaftstag mit der vom 21. Schwangerschaftstag, so findet man bei der Gruppe A eine Abnahme von 180 ± 46 mg/dl auf 75 ± 34 mg/dl ($p < 0.001$), bei der Gruppe B von 306 ± 62 mg/dl auf 127 ± 70 mg/dl ($p < 0.01$), bei der Gruppe C von 355 ± 63 mg/dl auf 264 ± 122 mg/dl ($p < 0.005$) und bei der Gruppe K_1 von 106 ± 9 mg/dl auf 94 ± 10 mg/dl ($p < 0.005$) (Tab. 3 und Abb. 2).

3.5. Die Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Wie unter 3.4. beschrieben, fanden wir in allen Gruppen eine Abnahme der mütterlichen Blutglukosekonzentration vom 18. bis 21. gegenüber dem 1. bis 17. Schwangerschaftstag. Wir untersuchten deshalb, wie sich die mütterliche Blutglukosekonzentration am Tage der Geburt verhielt. Die Blutglukosekonzentration wurde zu folgenden Zeiten bestimmt:

1. vor der Geburt, d.h. bis zu maximal 2 Stunden vor Geburt des 1. Neugeborenen = Untergruppe V,
2. während der Geburtsphase, d.h. nach Geburt des 1. und vor Geburt des letzten Neugeborenen = Untergruppe W,
3. nach der Geburt, d.h. bis zu maximal 2 Stunden nach Geburt des letzten Neugeborenen = Untergruppe N.

Wir bildeten innerhalb der Gruppen A, B, C, D, K_1 und K_2 die Untergruppen V, W und N. Nicht jedes Muttertier aus den Gruppen A, B, C, D, K_1 und K_2 war in jeder Untergruppe vertreten, da nicht von jedem Muttertier sowohl vor der Geburt als auch während oder nach der Geburt Blutproben entnommen worden waren. Wir prüften daher, ob die mittlere Blutglukosekonzentration der Muttertiere aus den Untergruppen V, W und N vom 1. bis 21. Schwangerschaftstag mit der mittleren Blutglukosekonzentration der Muttertiere aus den Gruppen A, B, C,

Abb 2 Die Körpergewichtsentwicklung Streptototocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten vom 1.- 21. Schwangerschaftstag.

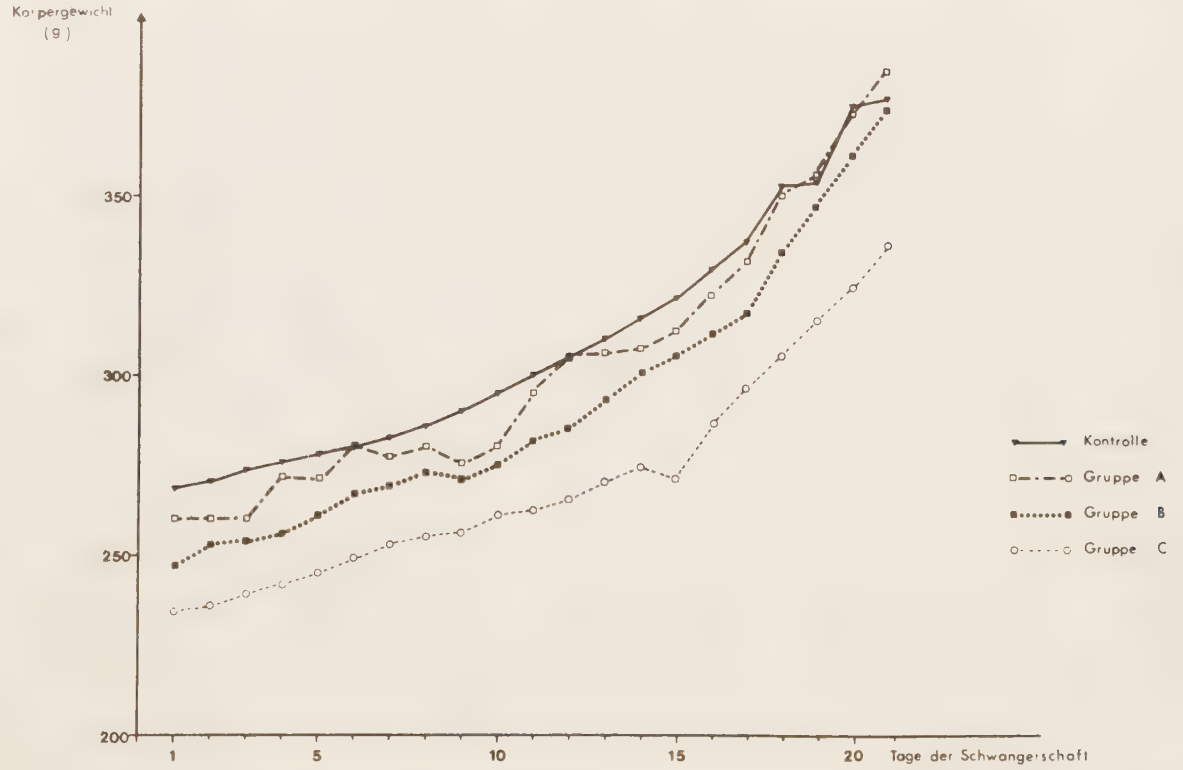


Tabelle 3: Durchschnittliche Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten am 17. - 21. Schwangerschaftstag

Gruppe	Blutglukosekonzentration (mg/dl)				
	17.	18.	19.	20.	21. Tag
A	180 ± 46 (4)	158 ± 67 (6)	128 ± 97 (13)	105 ± 69 (16)	75 ± 34 (20)
B	-	306 ± 62 (4)	222 ± 101 (4)	287 ± 61 (4)	127 ± 70 (4)
C	355 ± 63 (20)	357 ± 83 (25)	332 ± 83 (26)	288 ± 111 (26)	264 ± 122 (26)
D	387 ± 44 (20)	361 ± 84 (22)	358 ± 65 (22)	357 ± 92 (22)	361 ± 61 (22)
K_1	106 ± 9 (14)	102 ± 10 (14)	101 ± 9 (14)	97 ± 8 (14)	94 ± 10 (14)
K_2	82 ± 10 (50)	85 ± 7 (50)	82 ± 11 (50)	83 ± 14 (49)	83 ± 9 (49)

Statistische Unterschiede der Blutglukosekonzentration vom 17. zum 21. Schwangerschaftstag

Gruppe	17. vs 21. Tag
A	$p < 0.001$
B	$p < 0.01$
C	$p < 0.005$
D	n.s.
K_1	$p < 0.005$
K_2	n.s.

Mittelwert ± SD

Anzahl der Muttertiere in Klammern

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 4: Vergleich der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Gruppen A, B, C, D, K_1 und K_2 mit der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Untergruppen V, W und N vom 1. - 21. Schwangerschaftstag

Gruppe	Blutglukosekonzentration (mg/dl)	Untergruppen		
		V	W	N
A	163 ± 111 (20)	164 ± 114 (16)	158 ± 110 (18)	169 ± 112 (9)
B	249 ± 97 (4)	254 ± 101 (3)	249 ± 97 (4)	254 ± 101 (3)
C	329 ± 88 (26)	350 ± 78 (11)	323 ± 88 (12)	353 ± 89 (3)
D	373 ± 57 (22)	379 ± 59 (7)	377 ± 55 (10)	368 ± 56 (3)
K_1	104 ± 9 (14)	104 ± 9 (6)	105 ± 10 (6)	100 ± 11 (2)
K_2	87 ± 11 (50)	87 ± 11 (16)	86 ± 11 (31)	87 ± 14 (9)

Statistische Unterschiede der Blutglukosekonzentration vom 1. - 21. Schwangerschaftstag

Sowohl zwischen den Untergruppen V, W und N aus jeder Gruppe als auch zu den jeweiligen Gruppen A, B, C, D, K_1 oder K_2 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Mittelwert ± SD
Anzahl der Muttertiere in Klammern

D, K_1 und K_2 in den gleichen Zeiträumen vergleichbar war. Wir fanden, dass sich die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der Muttertiere aus den Untergruppen V, W und N nicht wesentlich von der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Muttertiere der entsprechenden Gruppen A, B, C, D, K_1 und K_2 unterschied (Tab. 4).

Auch im Vergleich der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration vom 1. bis 21. Schwangerschaftstag der Muttertiere aus den Untergruppen V, W und N fanden wir keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der Untergruppen gegeneinander (Tab. 4). Vor der Geburt sahen wir bei allen Untergruppen V einen Rückgang der Blutglukosekonzentration gegenüber dem mittleren Blutglukosespiegel vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag. Dieser Rückgang war jedoch nur in der Untergruppe V der Gruppe B signifikant (Tab. 5).

Bei der Untergruppe V der Kontrollgruppe K_1 lag die Blutglukosekonzentration vor der Geburt bei 92 ± 15 mg/dl, bei der Untergruppe V der Kontrollgruppe K_2 bei 77 ± 10 mg/dl ($p < 0.02$).

Nicht signifikant niedriger gegenüber der Blutglukosekonzentration vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag lag die Blutglukosekonzentration bei der Untergruppe V der Gruppe A zum Zeitpunkt der Geburt. In der Gruppe B zeigte die Untergruppe V mit 91 ± 21 mg/dl einen mit den Kontrollgruppen vergleichbaren Blutglukosespiegel (V von B vs V von K_1 bzw. K_2 = n.s.).

Tabelle 5: Vergleich der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der Muttertiere aus den Untergruppen V vom 18. - 21. Schwangerschaftstag mit der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration vor der Geburt

Gruppe	Blutglukosekonzentration (mg/dl) Untergruppe V	
	18. - 21. Tag	vor Geburt
A	92 ± 41 (16)	75 ± 37 (16)
B	225 ± 39 (3)	91 ± 21 (3)
C	338 ± 98 (11)	247 ± 114 (11)
D	359 ± 88 (7)	307 ± 28 (7)
K_1	99 ± 9 (6)	92 ± 15 (6)
K_2	81 ± 8 (16)	77 ± 10 (16)

Statistische Unterschiede der Blutglukosekonzentration vor der Geburt zum 18. - 21. Schwangerschaftstag

Gruppe	18. - 21. Tag vs vor Geburt
A	n.s.
B	$p < 0.01$
C	n.s.
D	n.s.
K_1	n.s.
K_2	n.s.

Mittelwert ± SD

Anzahl der Muttertiere in Klammern

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 6: Verhalten der Blutglukosekonzentration in der Geburtsphase am Beispiel der Untergruppen V, W und N der Gruppen A, B, C, D, K_1 und K_2

Gruppe	Blutglukosekonzentration (mg/dl) Untergruppe V	W	N
A	75 ± 37 (16)	120 ± 68 (18)	168 ± 80 (9)
B	91 ± 21 (3)	190 ± 84 (4)	280 ± 43 (3)
C	247 ± 114 (11)	263 ± 100 (12)	386 ± 76 (3)
D	307 ± 28 (7)	323 ± 50 (10)	345 ± 32 (3)
K_1	92 ± 15 (6)	104 ± 14 (6)	107 ± 26 (2)
K_2	77 ± 10 (16)	82 ± 19 (31)	93 ± 16 (9)

Statistische Unterschiede der Blutglukosekonzentration

a) vor Geburt

A	vs B	n.s.
A	vs C	$p < 0.001$
A	vs D	$p < 0.001$
A	vs K_1	n.s.
A	vs K_2	n.s.
B	vs C	$p < 0.05$
B	vs D	$p < 0.001$
B	vs K_1	n.s.
B	vs K_2	n.s.
C	vs D	$p < 0.001$
C	vs K_1	$p < 0.001$
C	vs K_2	$p < 0.001$
D	vs K_1	$p < 0.001$
D	vs K_2	$p < 0.001$
K_1	vs K_2	$p < 0.02$

b) vor Geburt vs nach Geb.

A	$p < 0.001$
B	$p < 0.005$
C	n.s.
D	n.s.
K_1	n.s.
K_2	$p < 0.01$

Mittelwert ± SD

(Anzahl der Muttertiere in Klammern)

n.s. = nicht signifikant

Die Blutglukosekonzentration der schwer diabetischen Ratten bei der Untergruppe V der Gruppe C sank vor der Geburt auf 247 ± 114 mg/dl, bei der Untergruppe V der Gruppe D auf 307 ± 28 mg/dl. Die Blutglukosekonzentration blieb signifikant höher als die Blutglukosespiegel der leicht diabetischen Ratten bei den Untergruppen V der Gruppen A und B (Tab. 6).

Während der Geburt wurde nur bei den Tieren der leicht diabetischen Gruppen ein Anstieg des Blutglukosespiegels gegenüber dem vor der Geburt beobachtet. Bei den Untergruppen W der Kontrollgruppen blieb der Blutglukosespiegel mit 104 ± 14 mg/dl bei W der Gruppe K_1 und 82 ± 19 mg/dl bei der Untergruppe W der Gruppe K_2 in einem ähnlichen Bereich wie vor der Geburt (Untergruppen V von K_1 und K_2). Die Blutglukosespiegel bei den Tieren der Untergruppen V und W von K_1 sowie V und W von K_2 unterschieden sich nicht signifikant. Die Untergruppen W von K_1 und K_2 waren in ihren Blutglukosekonzentrationen signifikant unterschiedlich ($p < 0.02$). Ähnlich verhielten sich die Gruppen C und D, deren Untergruppen W mit 263 ± 100 mg/dl in C und mit 323 ± 50 mg/dl in D (n.s.) nur geringfügig höhere Werte als vor der Geburt aufwiesen (Untergruppen V). Bei den Tieren der Gruppe A stieg die Blutglukosekonzentration von 75 ± 37 mg/dl bei der Untergruppe V auf 120 ± 68 mg/dl bei der Untergruppe W. Dieser Anstieg der Blutglukosekonzentration war signifikant ($p < 0.025$).

Bei den Tieren der Gruppe B stieg die Blutglukosekonzen-

tration von 91 ± 21 mg/dl in der Untergruppe V auf 190 ± 84 mg/dl in der Untergruppe W an, zeigte aber wegen der geringen Tierzahl keinen signifikanten Unterschied.

Nach der Geburt trat bei allen Untergruppen N ein leichter Anstieg der Blutglukosekonzentration gegenüber den Werten vor der Geburt auf (Untergruppen V). Die Blutglukosekonzentrationen stiegen bei den Tieren aller Untergruppen N auf die Konzentration an, die wir während der ersten 17 Schwangerschaftstage beobachtet hatten.

Bei der Untergruppe N der Kontrollgruppe K_2 lag die Blutglukosekonzentration bei 93 ± 16 mg/dl. Gegenüber dem Wert vor der Geburt (Untergruppe V) war dieser Anstieg signifikant ($p < 0.01$). Bei der Untergruppe N der Kontrollgruppe K_1 wurde ein Anstieg auf 107 ± 26 mg/dl gefunden, der wegen der geringen Tierzahl in der Untergruppe N jedoch nicht signifikant war.

Signifikante Unterschiede in den Blutglukosekonzentrationen wurden bei den Untergruppen N von Gruppe A und B gegenüber den Untergruppen V von A und B gefunden. Die Blutglukosekonzentration stieg in der Gruppe A von 75 ± 37 mg/dl in der Untergruppe V auf 168 ± 80 mg/dl bei der Untergruppe N ($p < 0.001$). In Gruppe B stieg die Blutglukosekonzentration von 91 ± 21 mg/dl bei der Untergruppe V auf 280 ± 43 mg/dl bei der Untergruppe N ($p < 0.005$). Der Anstieg der Blutglukosekonzentration der Gruppe C von 247 ± 114 mg/dl bei der Untergruppe V auf 368 ± 76 mg/dl

bei der Untergruppe N sowie bei der Gruppe D von 307 ± 28 mg/dl in der Untergruppe V auf 345 ± 32 mg/dl bei der Untergruppe N war nicht signifikant.

Es zeigte sich somit, dass bei leicht diabetischen Tieren die Blutglukosekonzentration vor der Geburt in den Normbereich absank, während bei schwer diabetischen Tieren keine signifikante Abnahme zu beobachten war.

3.6. Das Körpergewicht Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten während der Schwangerschaft

Die Schwangerschaftsdauer bei Ratten beträgt durchschnittlich 21 bis 22 Tage (KIM, RUNGE, WELLS und IAZAROW, 1960). Den Konzeptionszeitpunkt rechneten wir auf den 21. Tag vor der Geburt zurück.

Die Körpergewichtsentwicklung wird in Tab. 7 und Abb. 3 gezeigt. Das Ausgangsgewicht lag bei der Kontrollgruppe K_1 mit 269 ± 32 g signifikant höher ($p < 0.05$) als bei der Gruppe A mit 247 ± 23 g und bei der Gruppe C mit 234 ± 21 g ($p < 0.001$). Bei Gruppe B lag das Körpergewicht mit 260 ± 14 g nicht signifikant unter dem Körpergewicht der Gruppe K_1.

Das durchschnittliche Körpergewicht nahm in allen Gruppen kontinuierlich zu, wobei in der letzten Schwangerschaftswoche ein stärkerer Gewichtsanstieg verzeichnet wurde. Am letzten Schwangerschaftstag wurde bei den

Tabelle 7: Körpergewichtsentwicklung Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten vom 1. bis 21. Schwangerschaftstag

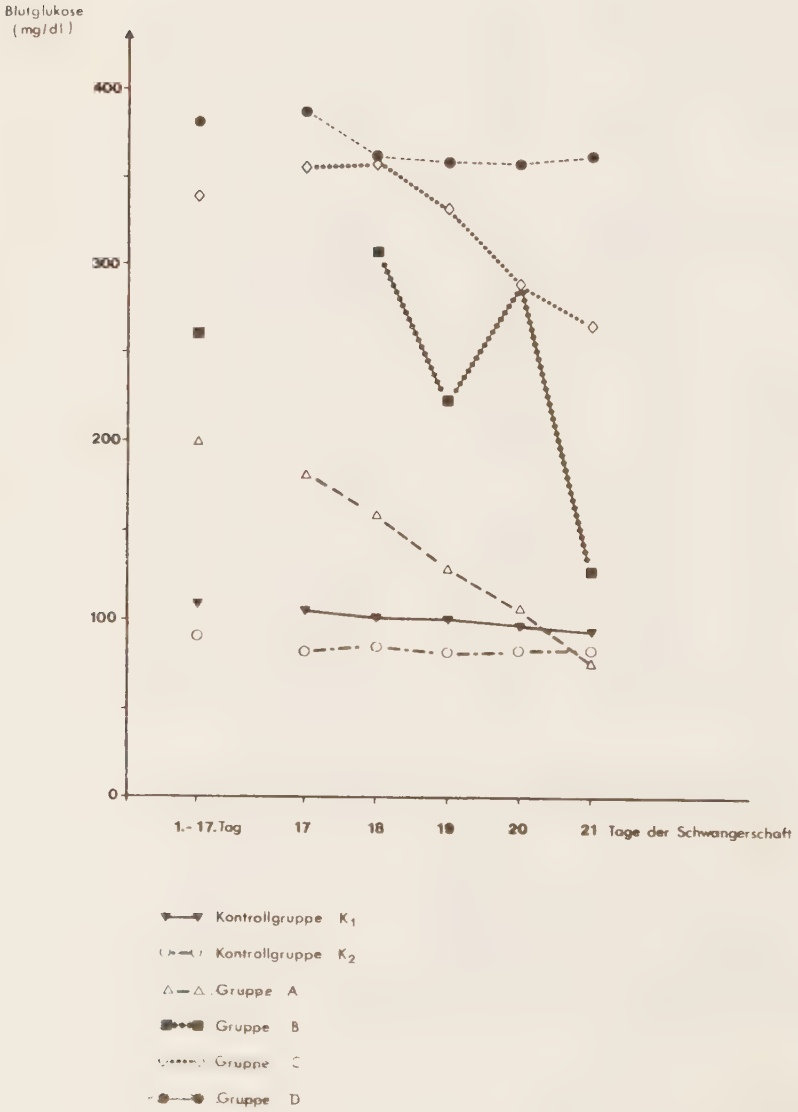
Tag	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe K_1
	n = 20	n = 4	n = 26	n = 14
	g ± SD	g ± SD	g ± SD	g ± SD
1	247 ± 23	260 ± 14	234 ± 21	269 ± 32
2	253 ± 21	260 ± 14	236 ± 23	271 ± 32
3	254 ± 23	260 ± 15	239 ± 24	274 ± 32
4	256 ± 22	272 ± 16	242 ± 24	276 ± 33
5	261 ± 21	271 ± 12	245 ± 25	278 ± 32
6	267 ± 24	280 ± 11	249 ± 26	280 ± 34
7	269 ± 24	277 ± 17	253 ± 26	283 ± 35
8	273 ± 23	280 ± 19	255 ± 26	286 ± 34
9	271 ± 20	275 ± 24	256 ± 26	290 ± 35
10	275 ± 22	280 ± 20	261 ± 27	295 ± 35
11	282 ± 23	295 ± 23	262 ± 26	300 ± 34
12	285 ± 25	305 ± 23	265 ± 26	305 ± 35
13	293 ± 26	306 ± 26	270 ± 27	310 ± 35
14	300 ± 26	307 ± 12	274 ± 28	316 ± 36
15	305 ± 25	312 ± 15	271 ± 46	321 ± 37
16	311 ± 24	322 ± 20	286 ± 29	329 ± 37
17	317 ± 27	331 ± 20	296 ± 28	337 ± 38
18	334 ± 33	350 ± 23	305 ± 30	353 ± 29
19	347 ± 22	356 ± 27	315 ± 34	354 ± 36
20	361 ± 34	373 ± 29	324 ± 35	375 ± 37
21	374 ± 31	385 ± 33	336 ± 36	377 ± 36

Statistische Unterschiede des Körpergewichts am 1. bzw. 21. Tag der Schwangerschaft

	1. Tag	21. Tag
A vs C	n.s.	n.s.
A vs K_1	$p < 0.05$	n.s.
B vs C	p 0.025	p 0.02
C vs K_1	p 0.001	p 0.001

Mittelwert ± SD; n.s. = nicht signifikant

Abb.3: Der Verlauf der Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten während der letzten fünf Schwangerschaftstage.



Tieren der Gruppe B mit 385 ± 33 g das höchste mittlere Körpergewicht gemessen. Das durchschnittliche Körpergewicht am letzten Schwangerschaftstag bei den Tieren der Gruppe K_1 betrug 379 ± 36 g, bei Tieren der Gruppe A 374 ± 31 g und bei Tieren der Gruppe C 336 ± 36 g. Das Körpergewicht von Tieren der Gruppe A unterschied sich nicht mehr signifikant vom durchschnittlichen Körpergewicht der Tiere der Gruppe K_1. Das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere der Gruppe C lag jedoch signifikant ($p < 0.001$) niedriger als bei den Tieren der Gruppe K_1 (Tab. 7).

Setzt man das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere einer Gruppe am ersten Schwangerschaftstag gleich 100 %, so zeigte sich bei den Tieren der Gruppe K_1 ein Anstieg auf 140 % des Ausgangsgewichtes, bei Tieren der Gruppe A auf 151 % des Ausgangsgewichtes, bei Tieren der Gruppe B auf 148 % des Ausgangsgewichtes und bei Tieren der Gruppe C auf 144 % des Ausgangsgewichtes.

3.7. Die Wurfgrösse und die fetale Mortalitätsrate bei Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten

Bei jeder Gruppe wurde die Zahl der Nachkommen protokolliert und nach lebensfähigen und totgeborenen aufgeschlüsselt. Berücksichtigt wurden nur die spontan geborenen Nachkommen; die 16 Muttertiere, bei denen wir eine Sectio caesarea durchführen mussten, wurden nicht

berücksichtigt (Tab. 9). Die Zahl der Nachkommen in den einzelnen Gruppen verringerte sich zusätzlich um die Tiere, die mütterlichem Kannibalismus zum Opfer fielen.

Bei der Gruppe A wurden von 20 Muttertieren 237 Nachkommen, bei der Gruppe B von 4 Muttertieren 46 Nachkommen, bei der Gruppe C von 26 Muttertieren 275 Nachkommen, bei der Gruppe D von 22 Muttertieren 241 Nachkommen, bei der Kontrollgruppe K_1 von 14 Muttertieren 159 Nachkommen und bei der Kontrollgruppe K_2 von 50 Muttertieren 495 Nachkommen geboren.

Die Zahl der Nachkommen pro Muttertier lag bei leicht diabetischen Muttertieren der Gruppe A bei 11.9 und der Gruppe B bei 11.5; bei den schwer diabetischen Muttertieren der Gruppe C bei 10.6 und der Gruppe D bei 11.0. Bei den Muttertieren der Kontrollgruppe K_1 lag die Zahl der Nachkommen pro Muttertier bei 11.4 und bei der Kontrollgruppe K_2 bei 9.9.

Die höchste Zahl an Totgeburten in Prozent der spontan Neugeborenen wiesen die Muttertiere der Gruppe D mit 22.0 % auf, die zweithöchste Rate an Totgeburten zeigte die Kontrollgruppe K_1 mit 15.1 %. Die Muttertiere aus diesen beiden Gruppen erhielten am 9. Tag nach Ende der Verpaarung in einer Äthernarkose Membranpumpen subkutan implantiert. Die niedrigste Zahl an Totgeburten wiesen die Muttertiere bei den Gruppen A mit 3.8 % und B mit 0 % auf. Die Muttertiere der Gruppe C zeigten mit 9.8 %

Tabelle 8: Die Wurfgrösse Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten

Gruppe	Anzahl der Muttertiere	Anzahl der Nachkommen	Wurfgrösse
A	20	237	11.9 ± 2.5
B	4	46	11.5 ± 1.9
C	26	275	10.6 ± 2.6
K_2	50	495	9.9 ± 3.7
D	22	241	11.0 ± 2.8
K_1	14	159	11.4 ± 2.0

Den Muttertieren in den Gruppen D und K_1 wurden am 9. Tag nach Ende der Verpaarung in Äthernarkose Membranpumpen implantiert.

Statistische Unterschiede in der Wurfgrösse

A vs B	n.s.	C vs D	n.s.
A vs C	n.s.	C vs K_1	n.s.
A vs D	n.s.	C vs K_2	n.s.
A vs K_1	n.s.	D vs K_1	n.s.
A vs K_2	$p < 0.05$	D vs K_2	n.s.
B vs C	n.s.	K_1 vs K_2	n.s.
B vs D	n.s.		
B vs K_1	n.s.		
B vs K_2	n.s.		

Mittelwert ± SD

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 9: Die Totgeburtenrate nach Spontangeburt und Sectioentbindung Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten

Gruppe	Anzahl Spontan-gebärende	Anzahl Nachkommen	Totgeborene Zahl	Totgeborene %	Anzahl Sectioent-bindungen	Anzahl Nachkommen	Totgeborene Zahl	Totgeborene %	Totgeborene nach Spontan-geburt + Sectio %
A	20	237	9	3.8	4	48	11	22.9	6.0
B	4	46	0	0					
C	26	275	27	9.8	7	77	63	81.8	25.6
K_2	50	495	43	8.7	2	20	10	50.0	10.3
D	22	241	53	22.0	2	20	20	100.0	28.0
K_1	14	159	24	15.1	1	7	2	28.6	15.7

Den Muttertieren in den Gruppen D und K_1 wurden am 9. Tag nach Ende der Verpaarung in Äthernarkose Membranpumpen implantiert.

Totgeburten ähnlich hohe Werte wie die Muttertiere der Kontrollgruppe K_2 mit 8.7 % (Tab. 8).

Die Zahl der Totgeburten liess keinen Zusammenhang mit der Blutglukosekonzentration der Muttertiere vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag erkennen.

3.8. Das Körpergewicht Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten

Das Körpergewicht der Nachkommen wurde in allen Gruppen direkt nach der Geburt bestimmt. Das Körpergewicht der Nachkommen bei den leicht diabetischen Muttertieren lag in der Gruppe A bei 5.9 $\pm$ 0.5 g, dagegen in der Gruppe B bei 6.5 $\pm$ 0.5 g (A vs B = $p < 0.001$).

Bei schwer diabetischen Muttertieren lag das Körpergewicht der Neugeborenen der Gruppe C bei 5.9 $\pm$ 0.7 g, bei Neugeborenen der Gruppe D bei 6.0 $\pm$ 0.8 g (C vs D = n.s.).

Das mittlere Körpergewicht der Neugeborenen der Kontrollgruppen lag bei der Gruppe K_1 bei 6.0 $\pm$ 0.7 g und bei der Gruppe K_2 bei 6.1 $\pm$ 0.7 g (K_1 vs K_2 = n.s.).

Das durchschnittliche Körpergewicht der Neugeborenen der Gruppe B lag im Vergleich zu den übrigen Gruppen signifikant höher. Die Ergebnisse sind in Tab. 10 dargestellt.

Tabelle 10: Durchschnittliches Körpergewicht der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Körpergewicht g	SD	n
A	5.9	0.5	212
B	6.5	0.5	45
C	5.9	0.7	222
D	6.0	0.8	168
K_1	6.0	0.7	120
K_2	6.1	0.7	445

Statistische Unterschiede des durchschnittlichen Körpergewichts der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

A vs B	$p < 0.001$	C vs D	n.s.
A vs C	n.s.	C vs K_1	n.s.
A vs D	n.s.	C vs K_2	$p < 0.001$
A vs K_1	n.s.	D vs K_1	n.s.
A vs K_2	$p < 0.001$	D vs K_2	n.s.
B vs C	$p < 0.001$	K_1 vs K_2	n.s.
B vs D	$p < 0.001$		
B vs K_1	$p < 0.001$		
B vs K_2	$p < 0.001$		

n = Anzahl der Nachkommen

n.s. = nicht signifikant

3.9. Die Blutglukosekonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Die Blutglukosekonzentration zum Zeitpunkt der Geburt wurde bei Nachkommen aus allen Gruppen bestimmt.

Sie lag bei der Kontrollgruppe K_1 bei 55 ± 26 mg/dl, bei Nachkommen der Kontrollgruppe K_2 bei 55 ± 14 mg/dl. Bei Nachkommen aus den Gruppen A und B lag die Blutglukosekonzentration bei 73 ± 34 mg/dl (Gruppe A) und bei 144 ± 53 mg/dl (Gruppe B) (A vs B = $p < 0.001$). Bei Nachkommen aus der Gruppe C lag die Blutglukosekonzentration bei 192 ± 112 mg/dl, bei Nachkommen aus der Gruppe D bei 243 ± 70 mg/dl (C vs D = $p < 0.05$) (Tabb. 11 und 20).

3.10. Die Blutglukosekonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Muttertiere bei der Geburt

Wir untersuchten, ob eine Korrelation zwischen der Blutglukosekonzentration des Muttertieres und der Blutglukosekonzentration des Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt besteht. Deshalb wurden nur Blutglukosebestimmungen von den Muttertieren herangezogen, die möglichst nahe (± 2 Stunden) am Geburtszeitpunkt

Tabelle 11: Die Blutglukosekonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Blutglukosekonzentration mg/dl	SD	n
A	73	34	42
B	144	53	8
C	192	112	35
D	243	70	28
K_1	55	26	19
K_2	55	14	65

Statistische Unterschiede der Blutglukosekonzentration zum Zeitpunkt der Geburt

	p <		p <
A vs B	0.001	C vs D	0.05
A vs C	0.001	C vs K_1	0.001
A vs D	0.001	C vs K_2	0.001
A vs K_1	0.05	D vs K_1	0.001
A vs K_2	0.001	D vs K_2	0.001
B vs C	n.s.	K_1 vs K_2	n.s.
B vs D	0.001		
B vs K_1	0.001		
B vs K_2	0.001		

n = Anzahl der Nachkommen

n.s. = nicht signifikant

des Neugeborenen lagen. Aus technischen Gründen war dies nicht bei allen Muttertieren möglich.

Die speziell für diese Untersuchung in Frage kommenden Muttertiere aus den Gruppen A, B, C, D, K_1 und K_2 sind nicht identisch mit den unter 3.5. beschriebenen Muttertieren der Untergruppen V, W und N. Daher unterscheiden sich die in Tabelle 12 aufgeführten durchschnittlichen Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere von denen, die in der Tabelle 6 aufgeführt sind.

Die Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere lagen bei der Kontrollgruppe K_1 zum Zeitpunkt der Geburt mit 91 $\pm$ 10 mg/dl und in der Kontrollgruppe K_2 mit 78 $\pm$ 10 mg pro dl in einem vergleichbaren Bereich. Die Nachkommen aus diesen Gruppen wiesen zum Zeitpunkt der Geburt mit 55 $\pm$ 26 mg/dl (Gruppe K_1) und 55 $\pm$ 14 mg/dl (Gruppe K_2) die gleiche Blutglukosekonzentration auf.

Bei der leicht diabetischen Gruppe A hatten die Muttertiere mit 99 $\pm$ 53 mg/dl, bei der leicht diabetischen Gruppe B mit 167 $\pm$ 66 mg/dl bis zu doppelt so hohe Blutglukosekonzentrationen wie die Muttertiere der Kontrollgruppen K_1 und K_2. Ihre Nachkommen hatten mit 73 $\pm$ 34 mg/dl bei Gruppe A und 144 $\pm$ 53 mg/dl bei Gruppe B eine bis dreimal höhere Blutglukosekonzentration als die Nachkommen aus den Kontrollgruppen.

Den deutlichsten Unterschied zu den Kontrollgruppen wiesen die schwer diabetischen Gruppen C und D auf. Bei der Grup-

Tabelle 12: Die Blutglukosekonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Muttertiere bei der Geburt

Gruppe	Blutglukosekonzentration (mg/dl)	
	Muttertiere	Neugeborene
A	99 ± 53 (20)	73 ± 34 (42)
B	167 ± 66 (4)	144 ± 53 (8)
C	256 ± 105 (18)	192 ± 112 (35)
D	327 ± 29 (12)	243 ± 70 (28)
K_1	91 ± 10 (8)	55 ± 26 (19)
K_2	78 ± 10 (30)	55 ± 14 (65)

Mittelwert ± SD
Anzahl der Tiere in Klammern

pe C hatten die Muttertiere mit 256 ± 105 mg/dl, bei der Gruppe D mit 327 ± 29 mg/dl eine etwa dreimal höhere Blutglukosekonzentration als die Muttertiere aus den Kontrollgruppen. Bei den Nachkommen der Gruppe C wurden mit 192 ± 112 mg/dl, bei den Nachkommen der Gruppe D mit 243 ± 70 mg/dl Blutglukosekonzentrationen beobachtet, die bis viermal so hoch wie bei den Nachkommen der Kontrollgruppen waren.

In allen Gruppen zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Blutglukosekonzentrationen der Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt von der Blutglukosekonzentration der Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt (Tab. 12 - 14 und Abb. 4 sowie Tab. 20).

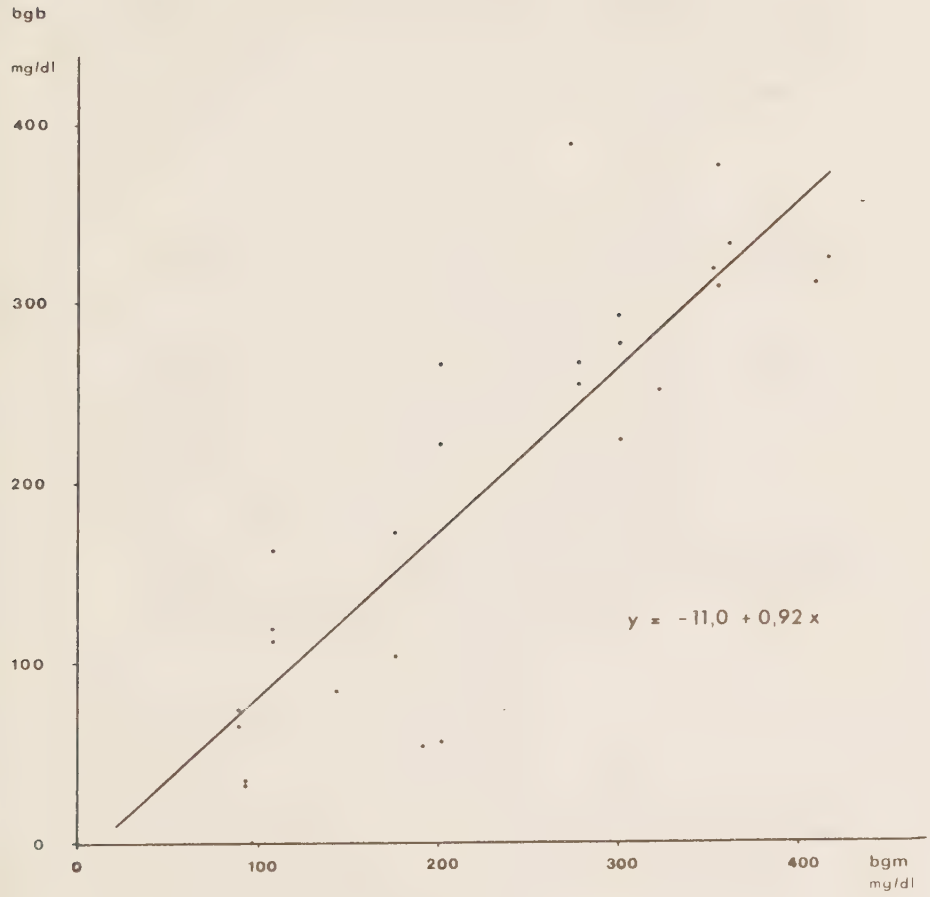
Mit Hilfe der Regressionsanalyse werden die Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere der Gruppen C und K_1 und deren Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt untersucht. Es zeigte sich, dass nur in der Gruppe der diabetischen Tiere eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichem und kindlichem Blutglukosespiegel zum Zeitpunkt der Geburt besteht. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse der Blutglukosekonzentration von Muttertieren und Nachkommen der Gruppe C sind in Abb. 4 und Tab. 13 dargestellt. Die Gleichung der Regressionsanalyse lautet:

$y = - 11.0 + 0.9\ x$
y = Blutglukosewert der Neugeborenen
x = Blutglukosewert der Muttertiere
Der Korrelationskoeffizient r ist gleich 0.87.
Die Signifikanz von r gegen null t = 8.9.

Tabelle 13: Blutglukosekonzentrationen von Streptozotocin-diabetischen weiblichen Osborne-Mendel-Ratten und ihren Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt (Gruppe C)

Muttertier Nr.	Blutglukosekonzentration (mg/dl)		Muttertier Nr.	Blutglukosekonzentration (mg/dl)	
	Muttert.	Neugeb.		Muttert.	Neugeb.
1	89	64 73	10	278	267 255
2	93	31 34	11	300	293
3	108	118 112 162	12	301	224 278
4	143	84	13	323	252
5	176	103 172	14	354	319 314
6	191	53	15	356	310 378
7	201	221 266	16	362	334
8	202	56	17	411	312
9	274	390	18	418	326

Abb. 4: Die Blutglukosekonzentration Streptozotocin-diabetischer weiblicher Osborne-Mendel-Ratten und ihrer Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt (Gruppe C).



bgb = Blutglukosekonzentration der Neugeborenen

bgm = Blutglukosekonzentration der Muttertiere

Tabelle 14: Blutglukosekonzentrationen gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten und ihrer Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt (Gruppe K_1)

Muttertier Nr.	Blutglukosekonzentration (mg/dl) Muttertier	Neugeborene
1	79	54 67
2	83	71
3	84	45
4	89	63
5	89	48 54 61
6	95	22
7	103	101 68
8	107	85 96

Über einen Bereich von 100 bis 400 mg/dl entspricht die Blutglukosekonzentration Neugeborener Streptozotocin-diabetischer Ratten ungefähr der Blutglukosekonzentration des Muttertieres.

Die Blutglukosekonzentration der Muttertiere und der Neugeborenen von Kontrollgruppe K_1 sind in Tabelle 14 aufgeführt. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$y = -40.6 + 1.1\ x$

y = Blutglukosewert der Neugeborenen
x = Blutglukosewert der Muttertiere
Der Korrelationskoeffizient r ist gleich 0.54.
Die Signifikanz von r gegen null t = 2.1.

Zwischen der Blutglukosekonzentration von Neugeborenen von Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_1 und deren Muttertieren besteht keine signifikante Korrelation.

3.11. Die Plasmainsulinkonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Wir bestimmten bei den Nachkommen aus allen Gruppen die Plasmainsulinkonzentration.

Sie lag bei den Nachkommen von Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_1 bei 6 ± 4 ng/ml, bei den Nachkommen von den Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_2 bei 9 ± 9 ng/ml (K_1 vs K_2 = n.s.).

Tabelle 15: Die Plasmainsulinkonzentration Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Plasmainsulinkonzentration ng/ml	SD	n
A	8	6	42
B	17	19	8
C	19	16	35
D	19	23	28
K_1	6	4	19
K_2	9	9	65

Statistische Unterschiede der Plasmainsulinkonzentration Neugeborener zum Zeitpunkt der Geburt

	p <		p <
A vs B	0.02	C vs D	n.s.
A vs C	0.001	C vs K_1	0.005
A vs D	0.005	C vs K_2	0.001
A vs K_1	n.s.	D vs K_1	0.02
A vs K_2	n.s.	D vs K_2	0.005
B vs C	n.s.	K_1 vs K_2	n.s.
B vs D	n.s.		
B vs K_1	0.025		
B vs K_2	0.05		

n = Anzahl der Nachkommen

n.s. = nicht signifikant

Bei der Gruppe A, deren Nachkommen eine ähnliche Blutglukosekonzentration wie die Nachkommen aus den Kontrollgruppen aufwiesen, lag die Plasmainsulinkonzentration der Nachkommen mit 8 ± 6 ng/ml im gleichen Bereich wie bei den Nachkommen aus den Kontrollgruppen. Bei Nachkommen aus der Gruppe B lag die Plasmainsulinkonzentration mit 17 ± 19 ng/ml jedoch ähnlich hoch wie bei den Nachkommen aus den schwer diabetischen Gruppen.

Bei Nachkommen aus der schwer diabetischen Gruppe C wurde mit 19 ± 16 ng/ml eine gleich hohe Plasmainsulinkonzentration beobachtet wie bei den Nachkommen aus der schwer diabetischen Gruppe D mit 19 ± 23 ng/ml (C vs D = n.s.) (Tabb. 15 und 20).

3.12. Der Pankreasinsulingehalt Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Wir bestimmten bei den Nachkommen aus allen Gruppen den Pankreasinsulingehalt. Um genügend Material zur Bestimmung des Pankreasinsulingehaltes zu erzielen, wurden die Pankreata von 3 bis 5 Nachkommen gepoolt. Dazu wurden innerhalb jeder Gruppe nur Nachkommen mit einer vergleichbaren Blutglukosekonzentration herangezogen.

Der Pankreasinsulingehalt lag bei Nachkommen von Muttertieren aus der leicht diabetischen Gruppe A mit 61 ± 72 µg/g Feuchtgewicht im Bereich der Kontrollgrup-

pen (A vs K_1 und A vs K_2 = n.s.). Bei den Nachkommen von Muttertieren der ebenfalls leicht diabetischen Gruppe B lag der Pankreasinsulingehalt bei 36 ± 46 µg/g Feuchtgewicht und damit vergleichbar hoch wie der Pankreasinsulingehalt der Nachkommen aus der schwer diabetischen Gruppe C mit 33 ± 25 µg/g Feuchtgewicht (B vs C = n.s.).

Allein bei den Nachkommen von Muttertieren aus der schwer diabetischen Gruppe D lag der Pankreasinsulingehalt mit 0.4 ± 0.4 µg/g Feuchtgewicht signifikant niedriger als bei allen übrigen Gruppen (Tabb. 16 und 20).

3.13. Die Pankreashistologie Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Wir prüften in allen Gruppen bei den Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt die Anfärbbarkeit der B-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin in den Langerhansschen Inseln.

In den histologischen Präparaten sahen wir, von exokrinem Gewebe eingeschlossen, Zellgruppen, die sich durch ihre unregelmässige Anordnung und ihre Anfärbbarkeit mit Aldehyd-Fuchsin von den anderen Zellen unterschieden. Diese Zellgruppen entsprechen Langerhansschen Inseln.

Bei den Nachkommen aus den Kontrollgruppen K_1 und K_2

Tabelle 16: Der Pankreasinsulingehalt Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Pankreasinsulingehalt µg/g Feuchtgewicht	SD	n
A	61	72	16
B	36	46	4
C	33	25	7
D	0.4	0.4	8
K_1	52	33	5
K_2	89	28	10

Statistische Unterschiede des Pankreasinsulingehaltes Neugeborener zum Zeitpunkt der Geburt

	$p <$		$p <$
A vs B	n.s.	C vs D	0.005
A vs C	n.s.	C vs K_1	n.s.
A vs D	0.05	C vs K_2	0.001
A vs K_1	n.s.	D vs K_1	0.001
A vs K_2	n.s.	D vs K_2	0.001
B vs C	n.s.	K_1 vs K_2	0.05
B vs D	0.05		
B vs K_1	n.s.		
B vs K_2	0.025		

n = Anzahl der Nachkommen

n.s. = nicht signifikant

Abbildung 5: Pankreasschnitt eines Neugeborenen aus der Kontrollgruppe K_1 (mittlere Schwangerschafts-blutglukosekonzentration 104 mg/dl)

Zeitpunkt: Unmittelbar nach der Geburt
Blutglukosekonzentration: 54 mg/dl
Plasmainsulinkonzentration: 7.5 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrösserung x 250

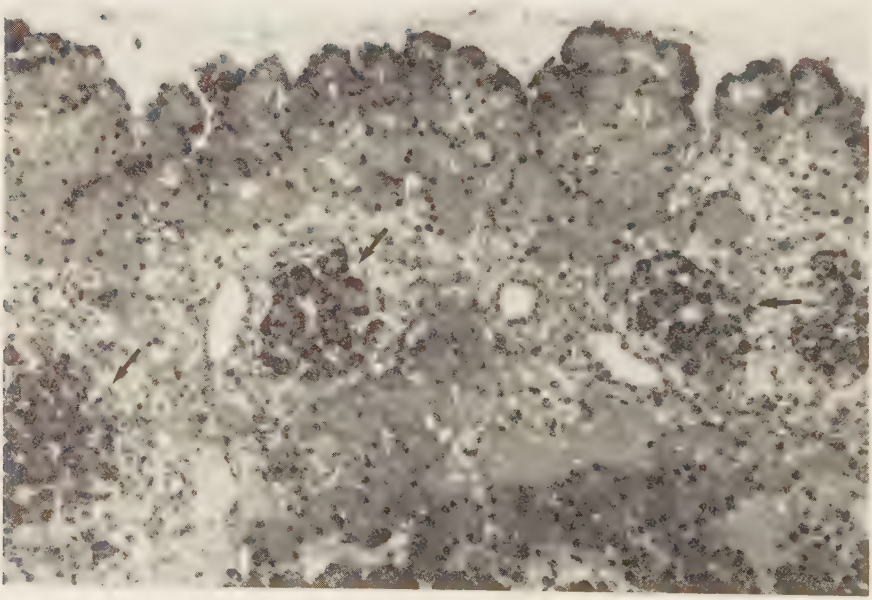


Abbildung 6: Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptocotocin-diabetischen Muttertieres der Gruppe A (mittlere Schwangerschaftsblutglukosekonzentration 163 mg/dl)

Zeitpunkt: Unmittelbar nach der Geburt
Blutglukosekonzentration: 201 mg/dl
Plasmainsulinkonzentration: 21.6 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrösserung x 312.5

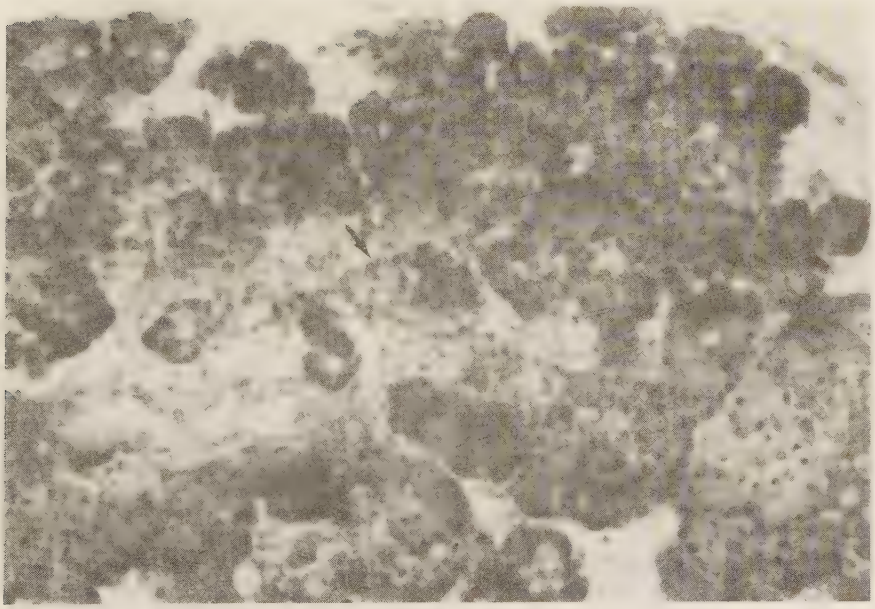


Abbildung 7: Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres der Gruppe B (mittlere Schwangerschaftsblutglukosekonzentration 249 mg/dl)

Zeitpunkt: Unmittelbar nach der Geburt
Blutglukosekonzentration: 132 mg/dl
Plasmainsulinkonzentration: 19.9 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrösserung x 160

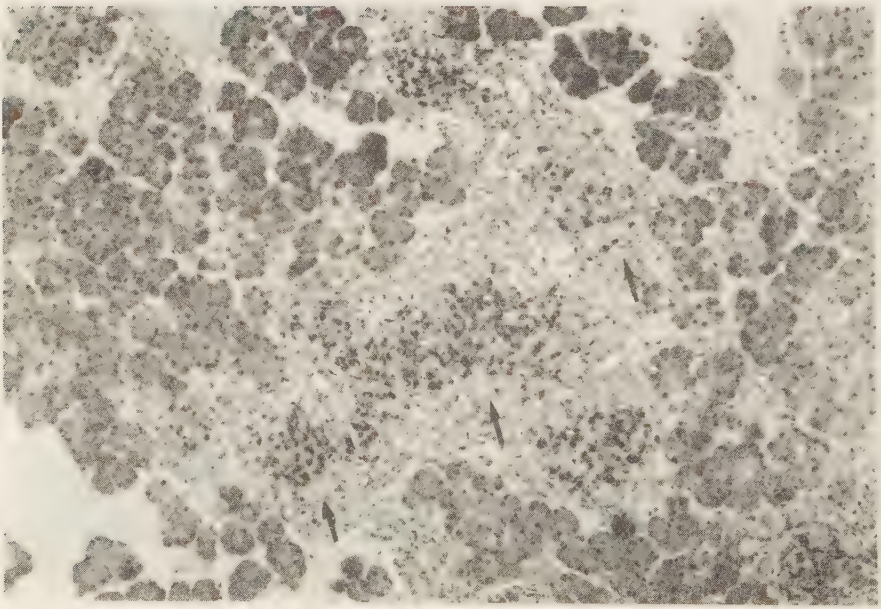


Abbildung 8: Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres der Gruppe C (mittlere Schwangerschaftsblutglukosekonzentration 329 mg/dl

Zeitpunkt: Unmittelbar nach der Geburt
Blutglukosekonzentration: 84 mg/dl
Plasmainsulinkonzentration: 5.3 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrösserung x 160

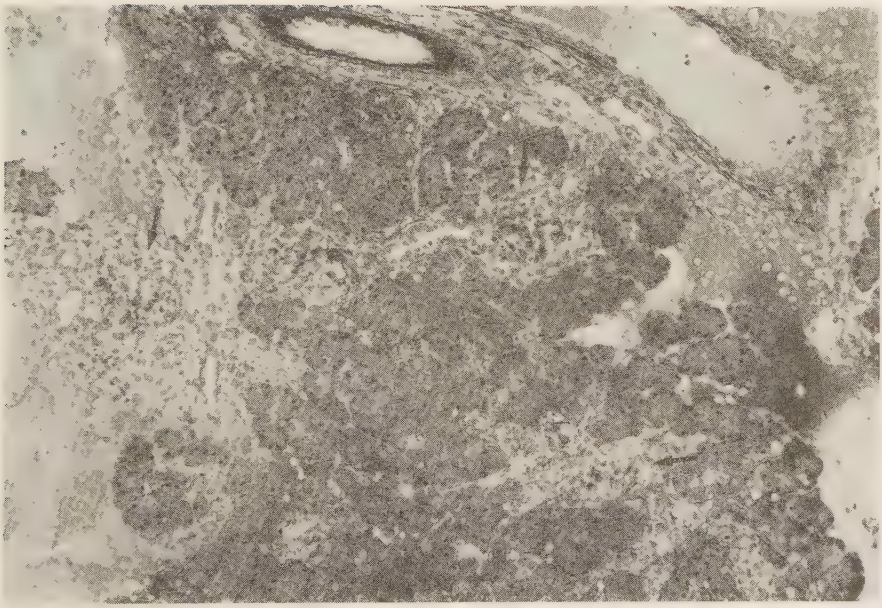
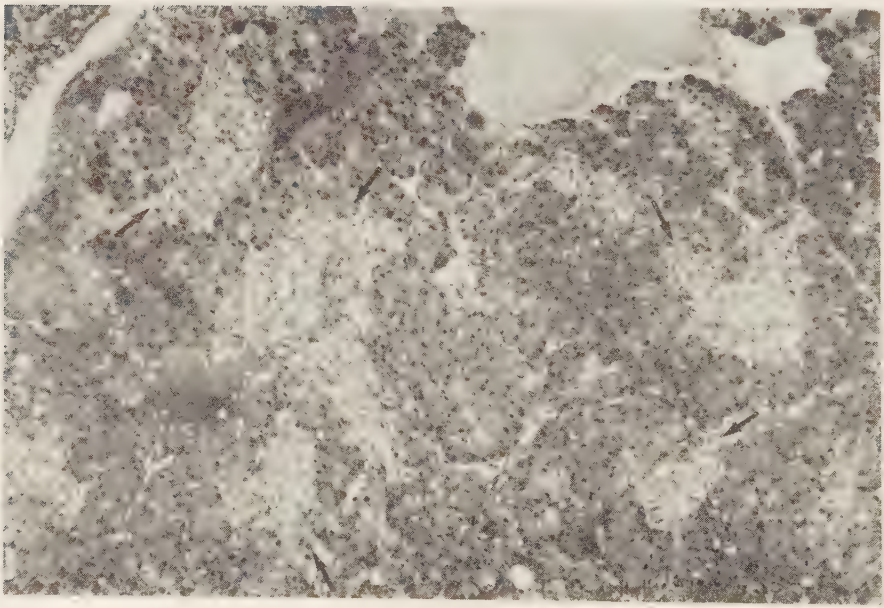


Abbildung 9: Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres der Gruppe D (mittlere Schwangerschaftsblutglukosekonzentration 373 mg/dl)

Zeitpunkt: Unmittelbar nach der Geburt
Blutglukosekonzentration: 232 mg/dl
Plasmainsulinkonzentration: 32.8 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrösserung x 160



sahen wir zahlreiche, zum grössten Teil angerundete Inseln, in denen sich stark mit Aldehyd-Fuchsin angefärbte B-Zellen darstellten, die eine deutliche Granulierung aufwiesen (Abb. 5).

Bei den Nachkommen aus der leicht diabetischen Gruppe A sahen wir wenige, gut abgegrenzte Langerhanssche Inseln und mässiggradig mit Aldehyd-Fuchsin angefärbte B-Zellen mit einer mässigen Granulierung. Die B-Zellen waren hauptsächlich im Zentrum der Langerhansschen Inseln zu finden (Abb. 6).

Im Vergleich dazu zeigten die Nachkommen aus der leicht diabetischen Gruppe B im histologischen Präparat zahlreiche, aber weniger gut abgrenzbare Inseln, deren Anfärbung und Granulierung etwas schwächer als bei den Nachkommen der Gruppe A waren (Abb. 7).

Bei den Nachkommen von Muttertieren aus der schwer diabetischen Gruppe C beobachteten wir im lichtmikroskopischen Bild zahlreiche, meist unregelmässig geformte Langerhanssche Inseln. Die Anfärbbarkeit der B-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin war deutlich geringer ausgeprägt, die Granula waren spärlicher verteilt als bei den Nachkommen von Kontrolltieren und leicht diabetischen Muttertieren (Abb. 8).

Bei den Nachkommen von Muttertieren aus der schwer diabetischen Gruppe D wurden zahlreiche, unregelmässig geformta, jedoch abgegrenzte Langerhanssche Inseln mit einer

inhomogenen und blassen Anfärbbarkeit der B-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin und eine spärliche Granulierung beobachtet (Abb. 9).

3.14. Der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Von den Nachkommen aus allen Gruppen wurde in dem entnommenen subkutanen Fettgewebe der Triglyzeridgehalt zum Zeitpunkt der Geburt bestimmt.

3.14.1. Der Gesamttriglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe

Ausser dem Triglyzeridgehalt pro Gramm subkutanen Fettgewebes (Feuchtgewicht) wurde weiterhin der Gesamttriglyzeridgehalt jedes Neugeborenen im subkutanen Fettgewebe bestimmt. Dazu wurde die entnommene Fettgewebsmenge jedes einzelnen Neugeborenen mit dem pro Gramm Fettgewebe errechneten Triglyzeridgehalt multipliziert. Es stellte sich heraus, dass der Triglyzeridgehalt der Nachkommen aus den Kontrollgruppen K_1 und K_2 zwischen dem Triglyzeridgehalt der Nachkommen aus den leicht diabetischen Gruppen A und B und den Nachkommen aus den schwer diabetischen Gruppen C und D lag.

Bei den Nachkommen von Muttertieren aus der Kontroll-

gruppe K_1 wurden 75.1 ± 75.8 µg Triglyzeride pro Neugeborenes errechnet. Bei den Nachkommen aus der Kontrollgruppe K_2 lagen die Triglyzeride pro Neugeborenes mit 43.8 ± 30.3 µg signifikant niedriger als bei den Nachkommen der Kontrollgruppe K_1 (K_1 vs K_2 = $p < 0.02$).

Bei den Nachkommen von Muttertieren aus der Gruppe A sahen wir den niedrigsten Gesamttriglyzeridgehalt mit 9.8 ± 11.3 µg Triglyzeride pro Neugeborenes. Der Gesamttriglyzeridgehalt unterschied sich nicht signifikant von dem der Nachkommen der Gruppe B mit 13.8 ± 11.3 µg Triglyzerid pro Neugeborenes.

Der Gesamttriglyzeridgehalt bei Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere aus den Gruppen C und D war etwa doppelt so hoch wie bei den Nachkommen aus den Kontrollgruppen; bei Nachkommen aus der Gruppe C fanden wir 155.3 ± 102.4 µg Triglyzeride pro Neugeborenes und bei Nachkommen aus der Gruppe D 113.4 ± 150.7 µg Triglyzeride pro Neugeborenes (C vs D = n.s.) (Tabb. 17 und 20).

3.14.2. Der Triglyzeridgehalt pro Gramm Neugeborenes

Bei den Nachkommen von Muttertieren aus den Kontrollgruppen K_1 und K_2 wurde ein Triglyzeridgehalt von 13.2 ± 12.5 µg/g Neugeborenes in Gruppe K_1 und von 6.9 ± 4.5 µg/g in Gruppe K_2 gefunden (K_1 vs K_2 = $p < 0.005$).

Tabelle 17: Der Gesamttriglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Triglyzeridgehalt pro Neugeborenes µg	SD	n
A	9.8	11.3	41
B	13.8	11.3	8
C	155.3	102.4	34
D	113.4	150.7	28
K_1	75.1	75.8	17
K_2	43.8	30.3	64

Statistische Unterschiede im Triglyzeridgehalt des subkutanen Fettgewebes Neugeborener zum Zeitpunkt der Geburt

	p <		p <
A vs B	n.s.	C vs D	n.s.
A vs C	0.001	C vs K_1	0.01
A vs D	0.001	C vs K_2	0.001
A vs K_1	0.001	D vs K_1	n.s.
A vs K_2	0.001	D vs K_2	0.001
B vs C	0.001	K_1 vs K_2	0.02
B vs D	n.s.		
B vs K_1	0.05		
B vs K_2	0.01		

n = Anzahl der Nachkommen

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 18: Der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe pro Gramm Neugeborenes von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Triglyzeridgehalt pro Gramm Neugeborenes		n
	µg	SD	
A	1.7	2.0	41
B	2.1	1.8	8
C	25.7	16.9	33
D	14.9	18.5	28
K_1	13.2	12.5	17
K_2	6.9	4.5	64

Statistische Unterschiede im Triglyzeridgehalt des subkutanen Fettgewebes Neugeborener zum Zeitpunkt der Geburt

	p <		p <
A vs B	n.s.	C vs D	0.025
A vs C	0.001	C vs K_1	0.01
A vs D	0.001	C vs K_2	0.001
A vs K_1	0.001	D vs K_1	n.s.
A vs K_2	0.001	D vs K_2	0.005
B vs C	0.001	K_1 vs K_2	0.005
B vs D	n.s.		
B vs K_1	0.025		
B vs K_2	0.005		

n = Anzahl der Nachkommen

n.s. = nicht signifikant

Diese Werte lagen zwischen den Triglyzeridgehalten der Nachkommen aus den leicht diabetischen Gruppen A und B sowie denen aus den schwer diabetischen Gruppen C und D.

Die Triglyzeridkonzentration bei Nachkommen von Muttertieren aus der Gruppe A betrug 1.7 ± 2.0 µg/g Neugeborenes, bei Nachkommen von Muttertieren aus der Gruppe B 2.1 ± 1.8 µg/g Neugeborenes (A vs B = n.s.).

Die höchsten Triglyzeridkonzentrationen wurden bei Nachkommen von Muttertieren aus der Gruppe C mit 25.7 ± 16.9 µg/g Neugeborenes und bei Nachkommen aus der Gruppe D mit 14.9 ± 18.5 µg/g Neugeborenes gefunden (C vs D = $p < 0.025$) (Tabb. 18 und 20).

3.14.3. Der Triglyzeridgehalt pro Gramm Fettgewebe (Feuchtgewicht)

Der Triglyzeridgehalt pro Gramm Fettgewebe (Feuchtgewicht) war bei Nachkommen von Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_1 mit 1299 ± 1394 µg/g Feuchtgewicht von dem bei Nachkommen von Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_2 mit 624 ± 416 µg/g Feuchtgewicht signifikant unterschiedlich (K_1 vs K_2 = $p < 0.005$).

Bei Nachkommen von Muttertieren aus der leicht diabetischen Gruppe A war der Triglyzeridgehalt mit 202 ± 206 µg/g Feuchtgewicht am niedrigsten. Der Triglyzeridgehalt bei Nachkommen aus der leicht dia-

Tabelle 19: Der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe pro Gramm Feuchtgewicht von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Triglyzeridgehalt pro Gramm Feuchtgewicht		n
	µg	SD	
A	202	206	41
B	285	213	8
C	2817	1455	34
D	1631	1912	28
K_1	1299	1394	17
K_2	624	416	64

Statistische Unterschiede im Triglyzeridgehalt des subkutanen Fettgewebes zum Zeitpunkt der Geburt

	p <		p <
A vs B	n.s.	C vs D	0.01
A vs C	0.001	C vs K_1	0.001
A vs D	0.001	C vs K_2	0.001
A vs K_1	0.001	D vs K_1	n.s.
A vs K_2	0.001	D vs K_2	0.001
B vs C	0.001	K_1 vs K_2	0.005
B vs D	n.s.		
B vs K_1	n.s.		
B vs K_2	0.05		

n = Anzahl der Nachkommen

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 20: Die Blutglukosekonzentration, die Plasmainsulinkonzentration, der Pankreasinsulingehalt und der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe Neugeborener von Streptozotocin-diabetischen und gesunden weiblichen Osborne-Mendel-Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Gruppe	Blutglukosekonzentration mg/dl	Plasmainsulinkonzentration ng/ml	Pankreasinsulingehalt µg/g	Triglyzeridgehalt µg/g Fettgewebe
A	73 ± 34 (42)	8 ± 6 (42)	61 ± 72 (16)	202 ± 206 (41)
B	144 ± 53 (8)	17 ± 19 (8)	36 ± 46 (4)	285 ± 213 (8)
C	192 ± 112 (35)	19 ± 16 (35)	33 ± 25 (7)	2817 ± 1455 (34)
D	243 ± 70 (28)	19 ± 23 (28)	0.4 ± 0.4 (8)	1631 ± 1912 (28)
K_1	55 ± 26 (19)	6 ± 4 (19)	52 ± 33 (5)	1299 ± 1394 (17)
K_2	55 ± 14 (65)	9 ± 9 (65)	89 ± 28 (10)	624 ± 416 (64)

Mittelwert ± SD; Anzahl der Proben in Klammern

betischen Gruppe B verhielt sich mit 285 ± 213 µg/g Feuchtgewicht ähnlich (A vs B = n.s.).

Den höchsten Triglyzeridgehalt/g Fettgewebe fanden wir bei Nachkommen von Muttertieren aus der schwer diabetischen Gruppe C mit 2817 ± 1455 µg/g Feuchtgewicht. Die Muttertiere dieser Gruppe waren während der gesamten Schwangerschaft durch tägliche Injektion mit Depot-Insulin Hoechst CS klar substituiert worden. Bei Nachkommen aus der Gruppe D, deren Muttertiere am 9. Tag nach Ende der Verpaarungszeit eine Membranpumpe implantiert erhalten hatten, lag der Triglyzeridgehalt pro Gramm Feuchtgewicht mit 1631 ± 1912 µg/g zwischen dem bei den Nachkommen aus den Kontrollgruppen und aus Gruppe C (Tabb. 19 und 20).

4. DISKUSSION

Neugeborene diabetischer Mütter haben häufig ein höheres Körpergewicht als es den Neugeborenen nicht diabetischer Mütter entspricht.

Die Ursache wird in einem fetalen Hyperinsulinismus gesehen, der durch die mütterliche Hyperglykämie bedingt ist. Dieser Hyperinsulinismus führt über die Neubildung von Fettgewebe zur Fettsucht (HOET, 1977).

Obgleich wir wissen, dass man Erkenntnisse, die am Tiermodell gewonnen werden, nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen kann, haben wir bei Nachkommen experimentell diabetischer Ratten Körpergewicht, Blutglukosekonzentration, Plasmainsulinkonzentration, Pankreasinsulingehalt, Triglyzeridkonzentration im Fettgewebe und Pankreashistologie untersucht, um den Einfluss der mütterlichen Stoffwechsellage auf die Stoffwechsellage des Neugeborenen festzustellen.

Die am häufigsten angewandten Methoden zur Erzeugung eines experimentellen Diabetes bei der Ratte sind: Pankreatektomie (HULTQUIST, 1950), Alloxaninjektionen (ANGERVALL, BJÖRNTORP und MARTINSSON, 1965; SOLOMON, 1959; LAZAROW, KIM und WELLS, 1960) oder Streptozotocininjektionen (GOLOB, RISHI, BECKER, MOORE und SHAH, 1970; GUILLAUME und KERVRAN, 1977; KIM, JATOI und KIM, 1980).

Wir entschlossen uns, Streptozotocin zur Erzeugung einer

diabetischen Stoffwechsellage zu nehmen, da Streptozotocin im Vergleich zu Alloxan eine höhere B-Zelltoxizität bei geringerer Allgemeintoxizität hat (JUNOD, LAMBERT, ORCI, PICTET, GONET und RENOLD, 1967). Ausserdem ist der Bereich zwischen diabetogener und allgemeintoxischer Wirkung bei Streptozotocin erheblich grösser als bei Alloxan (RAKIETEN, RAKIETEN und NADKARNI, 1963).

Streptozotocin wird aus Streptomyces achromogenes (Variante 128) gewonnen. Die Ursprünglich als Antibiotikum vorgesehene Substanz besteht aus: 2-Desoxy-d-glukose und Methyl-N-nitrosourea (RUDAS, 1972). Die Wirkung ist antibakteriell (RUDAS, 1972), zytostatisch (QUASTEL und CANTERO, 1953), karzinogen (ARISON und FEUDALE, 1967), mutagen (GABRIDGE, DENUNZIO und LEGATOR, 1969) und diabetogen (RAKIETEN, RAKIETEN und NADKARNI, 1963).

Der intrazelluläre Wirkungsmechanismus besteht in einer Beeinflussung des NAD-NADP-Verhältnisses (SCHEIN und LOFTUS, 1968). Die diabetogene Wirkung von Streptozotocin tritt nach intravenöser, intraperitonealer (RUDAS, 1972) sowie nach intramuskulärer Applikation auf (NAKHODA und WONG, 1979).

Nach einer intraperitonealen Streptozotocin-Applikation von 65 mg/kg Körpergewicht lag die Letalität bis zum 9. Tag nach Streptozotocingabe mit fast 18 % mehr als dreimal so hoch wie nach einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht. Dabei wurden mehrere Tiere vom 3. Tag nach Streptozotocingabe an mit Insulin substituiert.

RAKIETEN, RAKIETEN und NADKARNI (1963) beobachteten eine LD_{50} von 110 - 180 mg/kg Körpergewicht bei intravenöser Streptozotocingabe. NAKHODA und WONG (1979) beschrieben bei intramuskulärer Streptozotocin-Applikation von 60 mg/kg Körpergewicht bei Ratten eine Letalität von 54 % bis zum 10. Tag nach Streptozotocingabe, jedoch blieben die von ihnen untersuchten Tiere ohne Insulinsubstitution. Die von uns beobachtete geringere Letalität von 18 % nach einer Streptozotocingabe von 65 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu einer von NAKHODA und WONG (1979) beobachteten Letalität von 54 % nach 60 mg/kg Körpergewicht könnte am ehesten durch die von uns durchgeführte Insulinsubstitution erklärt werden.

Wir fanden in unseren Versuchen keinen Unterschied in der Konzeptionsrate nach intraperitonealer Streptozotocin-Applikation von 50 oder 65 mg/kg Körpergewicht. Die Konzeptionsrate lag bei beiden Dosierungen mit 35.7 % und 35.9 % trotz Insulinsubstitution nur etwa halb so hoch wie bei den Kontrolltieren.

Unbehandelte diabetische Ratten zeigten eine verminderte Fertilität und in der Schwangerschaft eine erhöhte Mortalität (KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW, 1960).

Wir fanden in unseren Versuchen trotz Insulinsubstitution bei den Streptozotocin-diabetischen Ratten eine geringere Konzeptionsrate als bei den Kontrolltieren, die auf die Allgemeintoxizität des Streptozotocins zurückgeführt werden könnte.

Wir beobachteten den Verlauf der Blutglukosekonzentration nach einer intraperitonealen Streptozotocininjektion von 35, 50 und 65 mg/kg Körpergewicht. Nach einer intraperitonealen Streptozotocingabe von 35 mg/kg Körpergewicht erzielten wir nur in wenigen Fällen eine Hyperglykämie. Mit einer Streptozotocingabe von 50 mg/kg Körpergewicht erreichten wir bei den nicht Insulin-substituierten Ratten einen ähnlichen Verlauf der Blutglukosekonzentration wie bei einer Dosis von 65 mg/kg Körpergewicht. Die Blutglukose-erhöhende bis diabetogen wirkende Dosis von Streptozotocin liegt zwischen 5 und 100 mg/kg Körpergewicht bei intravenöser Applikation; bei einer Dosis von 5 bis 15 mg/kg Körpergewicht erreicht man eine passagere Hyperglykämie; die eigentliche diabetogene Streptozotocindosis liegt bei einer intravenösen Gabe von 25 bis 75 mg pro kg Körpergewicht (FRERICHS und CREUTZFELDT, 1971). Nach Beobachtungen von JUNOD, STAUFFACHER und RENOLD (1969) wurde nach intravenöser Gabe von 35 und 45 mg Streptozotocin/kg Körpergewicht ein milder Diabetes erzielt, während bei 25 mg/kg Körpergewicht eine Reduktion des Pankreasinsulingehaltes um 30 % auftrat. VAN ASSCHE, GEPTS und AERTS (1980) fanden nach Streptozotocingabe von 50 mg/kg Körpergewicht bei Ratten eine Verminderung des endokrinen Pankreasgewebes durch Reduktion der B-Zellzahl in den Langerhansschen Inseln von 61 % bei den unbehandelten Kontrolltieren auf 20 % bei Streptozotocin-diabetischen Tieren.

Eine intraperitoneale Streptozotocingabe von 35 mg/kg Körpergewicht erschien uns nicht ausreichend, eine dauerhafte Hyperglykämie zu gewährleisten. Erst bei einer höheren Streptozotocindosis scheint eine ausreichende Reduktion der B-Zellzahl in den Langerhansschen Inseln aufzutreten, der eine stabile diabetische Stoffwechsellage folgt. Jedoch scheint auch bei einer Streptozotocindosis von 50 mg/kg Körpergewicht bei Ratten eine geringe Zahl von B-Zellen in den Langerhansschen Inseln zu verbleiben.

Die diabetogene Wirkung des Streptozotocins hängt nicht allein von der Streptozotocindosis ab, sondern auch von Alter und Gewicht der behandelten Tiere. Unsere Versuchstiere waren bei der Streptozotocin-Applikation 11 bis 17 Wochen alt bzw. 168 bis 306 g schwer. INOUE und BRAY (1978) stellten mit Streptozotocin, ähnlich wie BRÜCKMANN (1947) mit Alloxan, eine Abhängigkeit der diabetogenen Wirkung vom Körpergewicht fest. INOUE und BRAY (1978) setzten Läsionen im ventro-medialen Hypothalamus. Die so behandelten Tiere zeigten einen vierfach höheren Körpergewichtsanstieg und eine erhöhte Empfindlichkeit auf Streptozotocin als scheinoperierte Kontrolltiere. MASIELLO, DE PACLI und BERGAMINI (1975) sahen nach einer intravenösen Streptozotocingabe von 40 mg/kg Körpergewicht erst ab einem Körpergewicht von 110 g eine dauerhafte Hyperglykämie. MORDES und ROSSINI (1980) sahen bei einer intraperitonealen Streptozotocingabe von 40 mg/kg

Körpergewicht, dass erst ab einem Alter von 10 Wochen alle behandelten Tiere eine diabetische Stoffwechsellage entwickelten.

Die von uns verwendeten Versuchstiere lagen damit in Körpergewicht und Alter in einem für Streptozotocin gut empfindlichen Bereich; bei intraperitonealer Streptozotocin-Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht wird bei normalgewichtigen weiblichen Ratten im Alter über 10 Wochen eine ausreichende diabetogene Wirkung bei vertretbarer Letalität erzielt.

In unseren Versuchen wurde vom 3. Tag nach Streptozotocingabe an mit Insulin substituiert.

Die Insulinsubstitution erfolgte auf zwei verschiedene Weisen: Die Tiere aus unseren Gruppen A, B und C erhielten täglich eine subkutane Insulininjektion während der gesamten Schwangerschaft, die Ratten aus der Gruppe D erhielten bis zum 8. Tag nach Ende der Verpaarungszeit ebenfalls täglich eine subkutane Insulininjektion; am 9. Tag wurde ihnen eine mit Insulin gefüllte Membranpumpe subkutan implantiert.

Die subkutane Insulinsubstitution von Tieren aus den Gruppen A und B erfolgte mit MC Insulin Novo Ultralente in einer Dosierung von 5.52 IE pro Tier und Tag in Gruppe A und 6.05 IE pro Tier und Tag in Gruppe B. Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft lag bei den Tieren aus der Gruppe A bei

163 mg/dl, bei Tieren aus der Gruppe B bei 249 mg/dl.

Die Tiere aus der Gruppe C erhielten durchschnittlich 10.28 IE Depot-Insulin Hoechst CS klar pro Tier und Tag subkutan injiziert. Der durchschnittliche Blutglukosespiegel während der Schwangerschaft lag damit bei den Tieren aus der Gruppe C bei 329 mg/dl.

RASCH (1979) beobachtete bei nicht schwangeren weiblichen Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 200 bis 300 Gramm bei einer subkutanen Injektion von 13.2 IE "Ultralente-Insulin NOVO" pro kg Körpergewicht und Tag eine durchschnittliche Blutglukosekonzentration von 122 mg/dl. Unter der Behandlung mit 12 IE "Depot-Insulin Hoechst CS klar" pro kg Körpergewicht und Tag lag die mittlere Blutglukosekonzentration dagegen bei 189 mg/dl.

Die von RASCH (1979) beschriebene, im Vergleich zu unseren Versuchen niedrigere Insulindosierung bei gleichzeitig niedrigeren Blutglukosespiegeln könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Schwangerschaft durch hormonellen Antagonismus gegenüber Insulin ein erhöhter Insulinbedarf mit einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage eintritt (HOET, 1877; WHITE, 1971).

Die Tiere aus der Gruppe D erhielten bis zum 8. Tag nach Ende der Verpaarung durchschnittlich 10.17 IE "Depot-Insulin Hoechst CS klar" pro Tier und Tag subkutan injiziert.

Die durchschnittliche Insulindosis nach Implantation der Membranpumpen betrug 0.6 IE "Depot-Insulin Hoechst CS klar" pro Tier und Tag. Die durchschnittliche Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft lag bei der Gruppe D bei 373 mg/dl.

In einem Vorversuch sahen wir bei nicht schwangeren Ratten, die eine intraperitoneale Streptozotocindosis von 50 mg/kg erhalten hatten, nach subkutaner Implantation einer Membranpumpe mit einer Insulindosis von 0.37 - 0.48 IE "Depot-Insulin Hoechst CS klar" pro 100 g Körpergewicht und Tag eine gleichmässige Senkung der Blutglukosekonzentration auf 100 - 200 mg/dl.

BLACKSHEAR, ROHDE, GROTTING, DORMAN, PERKINS, VARCO und BUCHWALD (1979) sahen bei pankreatektomierten Hunden nach Implantation einer Infusionspumpe mit einer basalen intravenösen Infusionsrate von 12 mU/kg Körpergewicht und Stunde "NPH-Insulin" einen annähernd normalen Verlauf der Blutglukosekonzentration im Vergleich zu einem nicht pankreatektomierten Kontrollhund.

BLACKSHEAR, ROHDE, GROTTING, DORMAN, PERKINS, VARCO und BUCHWALD (1979) sahen bei einem intravenösen Glukosetoleranztest an einem pankreatektomierten Hund einen normalen Ausfall des Glukosetoleranztestes. Der 12 kg schwere Hund erhielt dabei eine Insulininfusion von 0.024 IE "NPH-Insulin" pro 100 g Körpergewicht und Tag.

Dies zeigt, dass eine niedrigere kontinuierliche Insulin-

substitution sowohl bei Streptozotocin-diabetischen Tieren als auch bei pankreatektomierten Tieren zu einer normoglykämischen Stoffwechsellage führen kann. Bei schwangeren Streptozotocin-diabetischen Ratten konnten wir dagegen mit einer im Vergleich zum Vorversuch reduzierten Insulindosis die von uns beabsichtigte gleichmässig hohe Blutglukosekonzentration erzielen.

In der Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere während der Schwangerschaft beobachteten wir die höchste Gewichtszunahme bei den leicht diabetischen Tieren, die am 21. Schwangerschaftstag 48 % bzw. 51 % schwerer als am ersten Schwangerschaftstag waren. Die schwer diabetischen Tiere hatten am 21. Schwangerschaftstag ein um 44 % höheres Körpergewicht als am ersten Schwangerschaftstag und hatten damit im Vergleich zu den Kontrolltieren, die am 21. Schwangerschaftstag 40 % schwerer als am ersten Schwangerschaftstag waren, keinen höheren Gewichtsanstieg.

PITKIN und VAN ORDEN (1974) sahen bei leicht Streptozotocin-diabetischen, nicht Insulin-substituierten Muttertieren am Ende der Schwangerschaft einen Körpergewichtsanstieg von 54 % gegenüber dem Gewicht vor der Schwangerschaft. Bei den schwer diabetischen Tieren beobachteten sie einen nicht signifikant geringeren Körpergewichtsanstieg von 44 % am Ende der Schwangerschaft gegenüber dem Ausgangsgewicht. Bei Insulin-substituierten, Streptozotocin-diabetischen Ratten stellten PITKIN,

PLANK und FILER (1971) keine unterschiedliche Körpergewichtsentwicklung während der Schwangerschaft fest.

SOLOMON (1959) beschrieb bei leicht Alloxan-diabetischen Ratten, deren Körpergewicht er unmittelbar nach Absetzen des Wurfes mit dem Körpergewicht zum Zeitpunkt der Konzeption verglich, eine nicht signifikant stärkere Gewichtszunahme als bei den Kontrolltieren.

Demzufolge scheint bei diabetischen Ratten keine von Kontrolltieren signifikant unterschiedliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zu bestehen.

Wir bestimmten in unseren Versuchen die durchschnittliche mütterliche Blutglukosekonzentration vom ersten bis 17. Schwangerschaftstag und verglichen diese mit der mütterlichen Blutglukosekonzentration vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag. Dabei sahen wir in fast allen Gruppen eine Abnahme der mütterlichen Blutglukosekonzentration in den letzten Schwangerschaftstagen. Bei den Muttertieren aus den Kontrollgruppen blieb die Blutglukosekonzentration im normoglykämischen Bereich. Die Blutglukosekonzentration bei den leicht diabetischen Muttertieren fiel auf Werte ab, die nicht signifikant höher lagen als bei den Kontrolltieren. Bei den schwer diabetischen Muttertieren fanden wir trotz Abnahme der Blutglukosekonzentration von 338 mg/dl auf 310 mg/dl bei der Gruppe C und von 382 mg/dl auf 358 mg/dl bei der Gruppe D weiterhin eine diabetische Stoffwechsellage. Bei allen durch subkutane,

körpergewichtsbezogene Insulininjektion substituierten, diabetischen Muttertieren zeigte sich eine deutlichere Abnahme der Blutglukosekonzentration in den letzten Schwangerschaftstagen als bei den Muttertieren, die unabhängig vom Körpergewicht eine kontinuierliche Insulinsubstitution durch subkutan gelegene Membranpumpen erhielten.

AERTS und VAN ASSCHE (1977) sahen ebenfalls bei Kontrolltieren und bei nicht Insulin-substituierten Ratten nach Streptozotocingabe von 30 bzw. 50 mg/kg Körpergewicht eine Abnahme der Blutglukosekonzentration in den letzten Schwangerschaftstagen. Sie sahen einen Anstieg des Körpergewichtes der Feten um mehr als das Doppelte in den letzten drei Schwangerschaftstagen.

Dadurch kann es bei der körpergewichtsbezogenen Insulindosierung zu einer relativen Überdosierung, bezogen auf das Körpergewicht des Muttertieres, kommen.

Ausserdem scheint eine zunehmende Insulinproduktion im fetalen Pankreas in den letzten Tagen der Gravidität einen zunehmenden Glukoseverbrauch im Feten zu bewirken. RISHI, GOLOB, BECKER und SHAH (1969) sowie McEVOY und MADSON (1980 II) beobachteten bei nicht diabetischen Ratten einen kontinuierlichen Anstieg des Pankreasinsulingehaltes der Feten vom 18. Schwangerschaftstag an. COHEN und TURNER (1972) fanden einen deutlichen Plasmainsulinanstieg vom 18. bis 21. Schwangerschaftstag bei

den Feten von nicht diabetischen Wistar-Ratten. SAUDEK, FINKOWSKI und KNOPP (1975) sehen eine weitere Ursache für die Senkung der mütterlichen Blutglukosekonzentration in den letzten Schwangerschaftstagen in dem steigenden Glukosebedarf der Feten. So scheinen für die Abnahme der mütterlichen Blutglukosekonzentration in den letzten Tagen der Schwangerschaft nicht nur Faktoren wie die körpergewichtsbezogene Insulindosierung, sondern auch schwangerschaftsspezifische Faktoren, wie die einsetzende fetale Insulinproduktion und der steigende fetale Glukosebedarf, verantwortlich zu sein.

Unmittelbar vor Geburtsbeginn sahen wir bei allen Muttertiergruppen die niedrigste mütterliche Blutglukosekonzentration während der gesamten Schwangerschaft. Die Blutglukosekonzentration bei den Muttertieren aus den leicht diabetischen Gruppen unterschied sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr von der Blutglukosekonzentration bei den Muttertieren aus den Kontrollgruppen. Bei den Muttertieren aus den schwer diabetischen Gruppen blieb mit morgendlichen Blutglukosekonzentrationen von 250 bis 300 mg/dl eine deutlich diabetische Stoffwechsellage bestehen.

Durch Messung der Blutglukosekonzentration während der Geburtsphase konnten wir bei den diabetischen Muttertieren aus allen Gruppen wie auch bei den Muttertieren aus den Kontrollgruppen einen Anstieg der Blutglukosekonzentration feststellen.

Nach Beendigung der Geburt stieg die Blutglukosekonzentration der Muttertiere bei allen Gruppen wieder auf Werte an, wie sie am 17. und 18. Schwangerschaftstag bestimmt wurden.

Von anderen Autoren ist die Entwicklung der mütterlichen Blutglukosekonzentration während der Geburtsphase bisher kaum untersucht worden. AERTS und VAN ASSCHE (1977) fanden bei Ratten, die mit einer Streptozotocin-Dosis von 40 und 50 mg/kg Körpergewicht behandelt und nicht mit Insulin substituiert waren, am Tag der Geburt höhere Blutglukosekonzentrationen als am Tag davor. Dieser Unterschied zu unseren Ergebnissen könnte einmal durch die fehlende Insulinsubstitution während der Gravidität erklärt werden. Zum anderen kann der Unterschied dadurch bedingt sein, dass AERTS und VAN ASSCHE die Bestimmung der mütterlichen Blutglukose nicht vor Beginn der Geburtsphase vornahmen. Denn wie wir in unseren Versuchen zeigen konnten, hat der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Blutglukosebestimmung während der Geburtsphase einen erheblichen Einfluss auf die Einschätzung der mütterlichen Stoffwechsellage. Da die Feten in den letzten Tagen der Schwangerschaft durch ihre steigende Pankreasinsulinproduktion und ihren steigenden Glukosebedarf für eine Senkung der mütterlichen Blutglukosekonzentration verantwortlich sind, kommt es nach Beendigung der Geburt zu einem Anstieg der mütterlichen Blutglukosekonzentration auf Werte, wie sie vor einer nennenswerten fetalen Insulinproduktion zu sehen waren.

Bei der Untersuchung der Wurfgrösse fanden wir keinen Unterschied zwischen den leicht und schwer diabetischen Muttertieren sowie den Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_1. Eine geringfügig geringere Wurfgrösse beobachteten wir bei Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_2.

Auch AERTS und VAN ASSCHE (1977), KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) und PITKIN und VAN ORDEN (1974) fanden keinen Unterschied in der Wurfgrösse bei Streptozotocin-behandelten, nicht mit Insulin substituierten Ratten gegenüber Kontrolltieren. LAZAROW, KIM und WELLS (1960) kamen bei Alloxan-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten zum gleichen Ergebnis. PITKIN, PLANK und FILER (1971) fanden bei Streptozotocin-diabetischen und mit Insulin substituierten Ratten, GOLOB, RISHI, BECKER, MOORE und SHAH (1970) bei Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten eine geringere Wurfgrösse bei den diabetischen Muttertieren als bei den Kontrolltieren. Zu dem gleichen Ergebnis kamen KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW (1960) bei Alloxan-diabetischen und mit Insulin substituierten Ratten. Im Gegensatz dazu beobachtete SOLOMON (1959) bei Alloxan-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten eine erhöhte Wurfgrösse bei den diabetischen Muttertieren gegenüber den Kontrolltieren.

Aufgrund unserer Untersuchungen sowie den unterschiedlichen Beobachtungen in der Literatur scheint eine eindeutige Aussage über die Veränderung der Wurfgrösse bei

diabetischen Ratten gegenüber Kontrolltieren nicht möglich zu sein.

Die höchsten Mortalitätsraten bei Nachkommen sahen wir in unseren Versuchen bei den Neugeborenen von schwer diabetischen Muttertieren aus der Gruppe D und von Muttertieren aus der Kontrollgruppe K_1. Die Muttertiere in diesen beiden Gruppen bekamen am 9. bis 13. Schwangerschaftstag Membranpumpen subkutan implantiert. Da in beiden Gruppen die Mortalitätsrate der Nachkommen über der Mortalitätsrate von Nachkommen nicht operierter Muttertiere lag, ist die kurzfristige Äthernarkose, die wir durchführen mussten, vermutlich eher die Ursache einer erhöhten Mortalitätsrate der Nachkommen als eine diabetische Stoffwechsellage der Muttertiere.

Bei den Nachkommen nicht operierter Muttertiere beobachteten wir eine gleich hohe Mortalität der Neugeborenen in der Kontrollgruppe und in der schwer diabetischen Gruppe; in der Gruppe der leicht diabetischen Muttertiere sahen wir weniger Totgeburten.

Diese Mortalitätsraten beziehen sich auf Spontangeburten. Zieht man zur Berechnung der Mortalitätsrate auch die durch Kaiserschnitt entbundenen toten Feten hinzu, so lag die höchste Mortalitätsrate bei den Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere mit 26 % bei Nachkommen aus der Gruppe C und mit 28 % bei Nachkommen aus der Gruppe D. Die niedrigste Mortalitätsrate fanden wir bei den Nach-

kommen leicht diabetischer Muttertiere mit 6 %; die Mortalitätsrate bei den Nachkommen aus den Kontrollgruppen blieb etwa gleich.

RISHI, GOLOB und BECKER (1969) fanden bei Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten, sowie SOLOMON (1959) und LAZAROW, KIM und WELLS (1960) bei Alloxan-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten und KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW (1960) bei Alloxan-diabetischen und mit Insulin substituierten Ratten eine etwa dreimal so hohe Mortalitätsrate der Nachkommen wie bei den Nachkommen von Kontrolltieren.

Die niedrige Mortalitätsrate bei den Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere führen wir auf die gute Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage zurück. Bei den Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren fiel die hohe Mortalitätsrate bei den durch Kaiserschnitt entbundenen Nachkommen auf. Eine mögliche Ursache für diese höhere Mortalitätsrate bei den Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere könnte die eingeschränkte Plazentafunktion bei schwer diabetischen Ratten sein (ABRAMOVICI, SPORN, PRAGER, SHALTIEL, LARON und LIBAN, 1978).

Das mittlere Körpergewicht der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt lag bei unserer leicht diabetischen Gruppe B (durchschnittliche Blutglukosekonzentration der letzten Schwangerschaftstage 236 mg/dl) signifikant höher als in allen anderen Gruppen. Das durchschnittliche Geburtsge-

wicht der Nachkommen aus der leicht diabetischen Gruppe A und der Nachkommen aus den schwer diabetischen Gruppen C und D sowie der Nachkommen aus den beiden Kontrollgruppen war zum Zeitpunkt der Geburt nicht signifikant verschieden voneinander.

KIM, JATOI und KIM (1980) und AERTS und VAN ASSCHE (1977) fanden bei leicht Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten ein höheres Geburtsgewicht als bei den schwer diabetischen Ratten und Kontrolltieren. PITKIN und VAN ORDEN (1974) sahen in ihren Versuchen mit Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten, dass die Nachkommen der schwer diabetischen Muttertiere ein geringeres Geburtsgewicht aufwiesen als die Nachkommen der mild diabetischen Tiere und der Kontrolltiere.

Im Gegensatz dazu beobachteten RISHI, GOLOB und BECKER (1969) bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer, nicht mit Insulin substituierter Ratten sowohl bei leichter als auch bei schwerer diabetischer Stoffwechsellage ein geringeres Körpergewicht als bei den Nachkommen der Kontrolltiere.

SOLOMON (1959) fand bei Alloxan-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten ein höheres Körpergewicht bei den Nachkommen mild diabetischer Muttertiere als bei den Nachkommen von Kontrolltieren.

Diese Ergebnisse zeigen, dass zwischen dem Körpergewicht

der Neugeborenen bei der Geburt und dem Ausmass der diabetischen Stoffwechsellage bei den Muttertieren keine eindeutige Abhängigkeit besteht.

Erwartungsgemäss war die Blutglukosekonzentration der Nachkommen aus den Kontrollgruppen niedriger als die Blutglukosekonzentration der Nachkommen aus den leicht diabetischen Gruppen; die Blutglukosekonzentration der Nachkommen aus den schwer diabetischen Gruppen war am höchsten. Zu den gleichen Ergebnissen kamen KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978), GUILLAUME und KERVRAN (1977) sowie PITKIN und VAN ORDEN (1974) an Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten.

Vergleicht man die Blutglukosekonzentration der Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt mit der Blutglukosekonzentration der Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt, so sieht man bei allen Gruppen eine deutliche Korrelation. Bei hoher mütterlicher Blutglukosekonzentration ist auch die Blutglukosekonzentration der Nachkommen hoch; bei niedriger mütterlicher Blutglukosekonzentration findet man auch bei den Nachkommen eine niedrige Blutglukosekonzentration. Dabei lag die Blutglukosekonzentration der Nachkommen bei allen Gruppen um ein Viertel niedriger als die Blutglukosekonzentration der Muttertiere. Die Blutglukosespiegel der Nachkommen korrelierten umso deutlicher mit den Blutglukosespiegeln der Muttertiere, je näher die Bestimmung der mütterlichen Blutglukosekonzentration zum Geburtszeitpunkt lag.

KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) und AERTS und VAN ASSCHE (1977) beobachteten ebenfalls eine Abhängigkeit der Blutglukosekonzentration bei den Nachkommen von der Höhe der Blutglukosekonzentration der Muttertiere nach 21 1/2 Schwangerschaftstagen bzw. am Tage der Geburt. Auch sie fanden eine niedrigere Blutglukosekonzentration bei den Nachkommen als bei den Muttertieren.

Die Abhängigkeit der Blutglukosekonzentration der Neugeborenen von der mütterlichen Blutglukosekonzentration wird durch die Durchgängigkeit der Plazenta für niedermolekulare Substanzen (MG <1000) erklärt (KURZ, NEUMANN, FORTH, HENSCHLER und RUMMEL, 1977 in: FORTH, HENSCHLER und RUMMEL, 1977).

Wir fanden bei Nachkommen von Kontrolltieren eine Plasmainsulinkonzentration von 6 bzw. 9 ng/ml.

WATTS, GAIN und SANDIN (1976) fanden am 22. Schwangerschaftstag bei Feten stoffwechselgesunder Ratten eine Plasmainsulinkonzentration, die den Werten von Nachkommen aus unseren Kontrollgruppen entsprach.

Zum Zeitpunkt der Geburt lag die Plasmainsulinkonzentration von Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere aus der Gruppe A im gleichen Bereich wie die Plasmainsulinkonzentration bei Nachkommen aus den Kontrollgruppen. Bei Neugeborenen von leicht diabetischen Muttertieren aus der Gruppe B sahen wir signifikant höhere Plasmainsulinkonzentrationen als bei den Nachkommen aus der Gruppe A. Bei den Neugeborenen von schwer diabetischen

Muttertieren fanden wir bei der Geburt Plasmainsulinkonzentrationen, die nicht signifikant höher als bei den Nachkommen aus der Gruppe B lagen. Blutglukosekonzentration und Plasmainsulinkonzentration der Nachkommen standen in einer direkten Beziehung: Bei hohen Blutglukosekonzentrationen waren auch die Plasmainsulinkonzentrationen vergleichsweise hoch. Allerdings lag die Plasmainsulinkonzentration bei den Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere nicht so hoch, wie aufgrund der hohen Blutglukosekonzentration zu erwarten war.

PITKIN und VAN ORDEN (1974) stellten bei 22 Tage alten Feten von Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Blutglukosekonzentration und der Höhe der Plasmainsulinkonzentration fest.

GUILLAUME und KERVRAN (1977) und KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) beobachteten bei 21 1/2 Tage alten Feten von Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten sogar einen niedrigeren Plasmainsulinspiegel bei den Nachkommen der schwer diabetischen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zu ähnlichen Beobachtungen kamen AERTS und VAN ASSCHE (1977), die bei Neugeborenen von Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten zum Zeitpunkt der Geburt sowohl in einer schwer diabetischen Gruppe als auch in einer leicht diabetischen Gruppe bei

den Neugeborenen geringfügig niedrigere Plasmainsulinkonzentrationen fanden als in der Kontrollgruppe. Die Werte beziehen sich allerdings auf Kollektive von 4 bis 6 Tieren und sind deshalb vorsichtig zu bewerten.

Die hohen Plasmainsulinspiegel bei den Nachkommen diabetischer Muttertiere in unseren Versuchen lassen sich durch eine Reaktion des fetalen Pankreas auf die hohen Blutglukosekonzentrationen während der Schwangerschaft erklären. Den weniger starken Anstieg des Plasmainsulinspiegels bei Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere führen wir auf eine relative Insuffizienz des fetalen Pankreas zurück. Wir sind der Meinung, dass die von GUILLAUME und KERVRAN (1977) sowie von KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) gefundenen, im Vergleich zu Nachkommen von Kontrolltieren niedrigeren Plasmainsulinspiegel bei Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren darauf zurückzuführen sind, dass während der Schwangerschaft keine Substitution mit Insulin durchgeführt wurde, und deshalb eine stärkere Insuffizienz des fetalen Pankreas, die als Erschöpfungsphänomen zu deuten ist, resultierte als in unseren Versuchen.

Zum Zeitpunkt der Geburt lag der Pankreasinsulingehalt bei Nachkommen von leicht diabetischen Muttertieren aus der Gruppe A im gleichen Bereich wie der Pankreasinsulingehalt bei Nachkommen von Kontrolltieren, während sich der Pankreasinsulingehalt von Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere aus der Gruppe B nur geringfügig von

dem Pankreasinsulingehalt der Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren aus der Gruppe C unterschied. Bei den Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren aus der Gruppe D sahen wir extrem niedrige Pankreasinsulinkonzentrationen.

McEVOY und MADSON (1980 II) fanden bei Neugeborenen, RISHI, GOLOB, BECKER und SHAH (1969) bei 22 Tage alten Feten stoffwechselgesunder Ratten Pankreasinsulinkonzentrationen, die mit denen von Nachkommen aus unseren Kontrollgruppen vergleichbar waren. ERIKSSON, ANDERSSON und HELLERSTRÖM (1977) fanden bei Neugeborenen und GOLOB, RISHI, BECKER, MOORE und SHAH (1970) bei 21 Tage alten Feten von Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten niedrigere Pankreasinsulinkonzentrationen als bei Nachkommen von Kontrolltieren. GUILLAUME und KERVRAN (1977) und KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) sahen bei Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere ebenfalls niedrigere Pankreasinsulinkonzentrationen als bei Nachkommen von Kontrolltieren, jedoch bei Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere höhere Pankreasinsulinkonzentrationen als bei Nachkommen von Kontrolltieren.

Zur Beurteilung des Pankreasinsulingehaltes der Nachkommen sollte man die Blutglukosekonzentration der Muttertiere in den letzten Schwangerschaftstagen heranziehen, denn KERVRAN und GIRARD (1974) konnten bei 18 1/2 bis 21 1/2 Tage alten Feten eine zunehmende Insulinausschüttung des fetalen Pankreas auf Glukoseinfusionen zeigen, die bei den Muttertieren vorgenommen wurden.

Während in unseren Versuchen die Blutglukosekonzentration bei den leicht diabetischen Muttertieren aus der Gruppe A vom 18. Schwangerschaftstag an im normoglykämischen Bereich lag, sank die Blutglukosekonzentration der Muttertiere aus der Gruppe B erst am letzten Schwangerschaftstag in einen normoglykämischen Bereich. Die Blutglukosekonzentration der schwer diabetischen Muttertiere aus der Gruppe C sank erst am vorletzten Schwangerschaftstag, blieb aber immer noch in einem hyperglykämischen Bereich; dagegen blieb die Blutglukosekonzentration der schwer diabetischen Muttertiere aus der Gruppe D bis zur Geburt konstant hoch. Dies erklärt die entleerten Insulinspeicher bei den Nachkommen aus der Gruppe D und den verringerten Pankreasinsulingehalt bei den Nachkommen aus den Gruppen B und C sowie ausserdem einen den Nachkommen von Kontrolltieren entsprechenden Pankreasinsulingehalt bei den Nachkommen aus der Gruppe A. Während unsere Ergebnisse mit denen von ERIKSSON, ANDERSSON und HELLERSTRÖM (1977) sowie GOLOB, RISHI, BECKER, MOORE und SHAH (1970) vergleichbar sind, konnten wir die Ergebnisse von GUILLAUME und KERVRAN (1977) sowie KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) nicht bestätigen, die bei Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere einen höheren Pankreasinsulingehalt als bei Nachkommen von Kontrolltieren fanden.

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Muttertiere unserer Gruppe A mit dem lang wirkenden "Ultralente Insulin NOVO" behandelt wurden, das zu einer langfristigen und

gleichmässigen Senkung der Blutglukosekonzentration führt (RASCH, 1979), während die leicht diabetischen Muttertiere von GUILLAUME und KERVRAN (1977) sowie KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) nicht mit Insulin substituiert wurden. Dadurch kann es zu längeren postprandialen Blutglukoseanstiegen kommen, die zu einem höheren Pankreasinsulingehalt führen können. Mit der Bestimmung des Pankreasinsulingehaltes beim Neugeborenen steht ein Parameter zur Verfügung, der eher langfristige als akute Veränderungen der Blutglukosekonzentration beim Muttertier widerspiegelt.

Die lichtmikroskopische Untersuchung von histologischen Pankreaspräparaten von Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt ergab deutliche Unterschiede in der Anfärbbarkeit und in der Granulierung der B-Zellen in den Langerhansschen Inseln.

Während bei Neugeborenen von Muttertieren aus der Kontrollgruppe unmittelbar nach der Geburt eine starke Anfärbung der B-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin und eine ausgeprägte Granulierung in den B-Zellen der Langerhansschen Inseln nachweisbar war, zeigten die Nachkommen aus den schwer diabetischen Gruppen eine inhomogene, blasse Anfärbung der B-Zellen bei nur spärlicher Granulierung.

Die Neugeborenen von leicht diabetischen Muttertieren zeigten im lichtmikroskopischen Bild eine mässiggradige Anfärbbarkeit mit Aldehyd-Fuchsin in den B-Zellen; die zentralen Bereiche in den Langerhansschen Inseln waren

stärker angefärbt als die peripheren. Die Granulierung war insgesamt schwächer als bei den Nachkommen aus der Kontrollgruppe und zeigte einen Schwerpunkt im Zentrum der Langerhansschen Inseln.

Wir fanden eine Korrelation zwischen Anfärbbarkeit und Dichte der B-Zellgranula einerseits und dem Pankreasinsulingehalt und der Plasmainsulinkonzentration andererseits. Eine starke Anfärbbarkeit der B-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin sowie eine deutliche Granulierung der B-Zellen korrelierten mit einem hohen Pankreasinsulingehalt und einer niedrigen Plasmainsulinkonzentration. Bei blasser Anfärbung und spärlicher Granulierung der B-Zellen fanden wir einen niedrigen Pankreasinsulingehalt und hohe Plasmainsulinspiegel.

HEGRE, McEVOY, BACHELDER und LAZAROW (1973) beschrieben bei 22 Tage alten Feten von stoffwechselgesunden Ratten grosse, stark granulierte Langerhanssche Inseln. AERTS und VAN ASSCHE (1977) sahen bei Nachkommen von Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten unmittelbar nach der Geburt eine B-Zellhyperplasie und eine mit der Schwere der diabetischen Stoffwechsellage abnehmende Granulierung. PITKIN und VAN ORDEN (1974) beschrieben bei 22 Tage alten Feten von Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Ratten ebenfalls eine Hyperplasie der Langerhansschen Inseln im Vergleich mit den Kontrolltieren und eine Abnahme der Granulierung; bei den Nachkommen von schwer

diabetischen Muttertieren sahen sie kaum Granula in den B-Zellen.

Die Degranulierung der B-Zellen in den Langerhansschen Inseln bei Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere kann ihre Ursache in der völligen Entleerung der fetalen Insulinspeicher des Inselzellorgans haben; andererseits zeigten VAN ASSCHE, GEPTS und AERTS (1976) aber, dass mit immuncytochemischen Methoden auch in degranulierten B-Zellen Insulin noch nachweisbar ist.

Wenn es auf den Nachweis geringer Insulinmengen im fetalen Pankreas ankommt, sollte man der empfindlicheren immuncytochemischen Methode den Vorzug geben, zur qualitativen Abschätzung des Insulingehaltes unter dem Mikroskop reicht die Anfärbung mit Aldehyd-Fuchsin aus.

KERVRAN und GIRARD (1974) führten bei stoffwechselgesunden Muttertieren Glukoseinfusionen in den letzten Schwangerschaftstagen durch. Daraufhin konnten sie bei den 18 1/2 bis 21 1/2 Tage alten Feten eine zunehmende Insulinausschüttung des fetalen Pankreas nachweisen. Andererseits sahen SODOYEZ-GOFFAUX, SODOYEZ und FOA (1971) in isolierten Langerhansschen Inseln von 21 Tage alten Rattenfeten keine Stimulation der Insulinsekretion durch Glukose; KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) konnten jedoch auch in vitro an isolierten Langerhansschen Inseln von 19 1/2 bis 21 1/2 Tage alten Rettenfeten eine glukosestimulierte Insulinsekretion nachweisen.

Trotz widersprüchlicher in vitro-Ergebnisse scheint die von uns beobachtete Degranulierung der B-Zellen in den Langerhansschen Inseln von Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere die These zu stützen, dass hohe Blutglukosespiegel bei den Muttertieren in den letzten Tagen der Schwangerschaft zu einer Entleerung der fetalen Insulinspeicher im Pankreas führen.

In diesem Zusammenhang sind auch der erniedrigte Pankreasinsulingehalt und die erhöhte Plasmainsulinkonzentration zu sehenm die wir bei Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren nachweisen konnten.

In unseren Versuchen sahen wir zum Zeitpunkt der Geburt bei den Nachkommen von leicht diabetischen Muttertieren einen niedrigeren Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe als bei den Nachkommen von Muttertieren aus den Kontrollgruppen, während die Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren einen höheren Triglyzeridgehalt als die Nachkommen von Kontrolltieren zeigten. Vergleicht man den durchschnittlichen Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe von Nachkommen leicht und schwer diabetischer Muttertiere, so ist der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe bei den Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren etwa zehnmal so hoch wie bei den Nachkommen von leicht diabetischen Muttertieren.

SALANS, ZARNOWSKI und SEGAL (1972) untersuchten an neugeborenen Ratten bis zur 15. Woche nach der Geburt die Wir-

kung einer subkutanen Insulingabe auf das epididymale, retroperitoneale und subkutane Fettgewebe. Sie fanden ein erhöhtes Körpergewicht bei den mit Insulin behandelten Ratten sowie ein vermehrtes epididymales Fettgewebe gegenüber den Kontrolltieren und führten dies auf eine Stimulation der Adipozyten durch Insulin zurück.

PICON (1967), der durch Insulininjektionen an Feten in utero einen höheren Gesamtlipidgehalt bei den mit Insulin behandelten Feten gegenüber den Feten von Kontrolltieren fand, führte dies ebenfalls auf die Stimulation der Lipidsynthese durch Insulin zurück.

PITKIN, PLANK und FILER (1971) beobachteten bei den Nachkommen von Streptozotocin-diabetischen, nicht mit Insulin substituierten Muttertieren einen deutlicheren Anstieg des Gesamtkörperfettgehaltes als bei Nachkommen von Streptozotocin-diabetischen und mit Insulin behandelten Muttertieren sowie bei Nachkommen von Kontrolltieren.

ANGERVALL, BJÖRNTORP und MARTINSSON (1965) fanden bei Nachkommen Alloxan-diabetischer Muttertiere mit einem Geburtsgewicht von mehr als 5.3 g einen höheren Gesamtkörperneutralfettgehalt als bei gleich schweren Nachkommen von Kontrolltieren. Bei einem geringeren Geburtsgewicht als 5.3 g jedoch beobachteten sie keinen Unterschied zwischen Nachkommen von Alloxan-diabetischen und Kontrolltieren. Dass wir die von PICON (1967) beschriebene Stimulation der Lipidsynthese bei Rattenfeten in unseren Versuchen nur bei den Nachkommen schwer diabetischer

Muttertiere und nicht bei den Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere sehen konnten, könnte auf die höhere fetale Insulinsekretion bei den Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere zurückzuführen sein. Auch der von PITKIN, PLANK und FILER (1972) gesehene höhere Gesamtkörperfettgehalt bei Nachkommen von Streptozotocin-diabetischen, jedoch nicht mit Insulin substituierten Muttertieren gegenüber Nachkommen von Streptozotocin-diabetischen, mit Insulin substituierten Muttertieren könnte auf den höheren fetalen Insulinspiegeln bei den Nachkommen der nicht mit Insulin substituierten Muttertiere zurückzuführen sein.

Im Gegensatz zu ANGERVALL, BJÖRNTORP und MARTINSSON (1965) fanden wir in unseren Versuchen keine Beziehung zwischen der Höhe des Körpergewichtes und dem Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe. Die Ursache dafür könnte sein, dass wir bei unseren Gruppen keine Unterteilung von schweren und leichten Nachkommen innerhalb einer Gruppe vornahmen.

Fasst man die Beobachtungen an Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten zusammen, zeigt sich, dass in unseren Versuchen zwischen den Nachkommen schwer diabetischer und leicht diabetischer Muttertiere sowie den Nachkommen von Kontrolltieren kein unterschiedliches Körpergewicht beobachtet wurde. Nur bei einer geringen Anzahl Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere sahen wir ein erhöhtes Körpergewicht; jedoch erscheint die Zahl der Nachkommen

für eine definitive Aussage zu gering.

Eine schlechte Stoffwechsellage der Muttertiere führte bei den Nachkommen zu erhöhtem Blutglukose- und Plasmainsulinspiegel sowie zu einem verringerten Pankreasinsulingehalt; der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe der Nachkommen war bei schlechter Stoffwechsellage der Muttertiere gegenüber den Nachkommen von Kontrolltieren erhöht, während er bei den Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere erniedrigt war.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In unseren Versuchen an Streptozotocin-diabetischen Ratten und deren Nachkommen wollten wir zeigen, in welchem Umfang eine Abhängigkeit besteht zwischen dem Blutglukose- und Plasmainsulinspiegel, dem Pankreasinsulingehalt und dem Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe der Nachkommen und der mütterlichen Stoffwechsellage.

Der Insulinmangeldiabetes wurde mit unterschiedlichen Streptozotocin-Dosierungen erzielt. Es wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Letalität gefunden, während die Konzenptionsrate unabhängig von der Streptozotocin-Dosis niedriger als bei den Kontrolltieren war.

Die Substitution des Insulinmangeldiabetes mit Insulin erfolgte entweder durch tägliche subkutane Insulininjektion in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der einzelnen Tiere oder durch subkutane Implantation einer insulingefüllten Membranpumpe.

Nach Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage wurden die diabetischen weiblichen Tiere mit gesunden männlichen Tieren des gleichen Stammes verpaart und während der Schwangerschaft täglich gewogen. In der Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere während der Schwangerschaft wurde bei den leicht diabetischen Ratten der grösste Gewichtsanstieg gefunden, jedoch unterschied er sich nicht signifikant vom Gewichtsanstieg bei den anderen Gruppen.

Die Blutglukosekonzentration der Muttertiere blieb bis zum 17. Schwangerschaftstag relativ konstant. Zwischen 18. und 21. Schwangerschaftstag fiel die Blutglukosekonzentration bei den leicht diabetischen Muttertieren auf normoglykämische Werte, während sie bei den schwer diabetischen Muttertieren nahezu konstant blieb. Sowohl bei leicht diabetischen als auch bei schwer diabetischen Muttertieren wurde unmittelbar vor der Geburt die niedrigste Blutglukosekonzentration bestimmt; während der Geburtsphase stieg die Blutglukosekonzentration an; die nach Beendigung der Geburtsphase gemessenen Blutglukosekonzentrationen entsprachen etwa denen vom 1. bis 17. Schwangerschaftstag.

Die Anzahl der Nachkommen pro Wurf war bei leicht diabetischen Muttertieren geringfügig höher als bei schwer diabetischen Muttertieren und Kontrolltieren. Die Mortalitätsrate war bei Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere am höchsten.

Das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Geburt war bei Nachkommen leicht und schwer diabetischer Muttertiere sowie bei Nachkommen von Kontrolltieren nicht unterschiedlich. Nur bei einer geringen Zahl von Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere wurde ein signifikant höheres Körpergewicht gefunden.

Die Blutglukosekonzentration zeigte sowohl bei den Nachkommen leicht diabetischer als auch schwer diabetischer

Muttertiere eine deutliche Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt. Dabei zeigte sich eine umso bessere Übereinstimmung, je näher der Zeitpunkt der Bestimmung der mütterlichen Blutglukosekonzentration zum Geburtszeitpunkt lag.

Die Plasmainsulinkonzentration zum Zeitpunkt der Geburt war bei den Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere am höchsten.

Der niedrigste Pankreasinsulingehalt wurde bei den Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere gefunden, deren Blutglukosekonzentration bis unmittelbar vor der Geburt konstant hoch blieb. Der Pankreasinsulingehalt von Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere unterschied sich nur gering von dem Pankreasinsulingehalt der Nachkommen von Kontrolltieren.

Die lichtmikroskopische Pankreasuntersuchung von Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere zeigte in den Langerhansschen Inseln degranulierte B-Zellen und nur blasse Anfärbbarkeit der B-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin. Bei den Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere wurde eine mässiggradige Granulierung und eine etwas stärkere Anfärbung mit Aldehyd-Fuchsin gesehen.

Der Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe war bei Nachkommen leicht diabetischer Muttertiere niedriger als bei den Nachkommen von Kontrolltieren; die Nachkommen von schwer diabetischen Muttertieren zeigten den höch-

sten Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass eine diabetische Stoffwechsellage bei den Muttertieren zu einer Hyperglykämie und Hyperinsulinämie bei den Nachkommen führen kann. Bei schlechter Stoffwechseleinstellung der Muttertiere kommt es zu erhöhter fetaler Mortalität, erhöhter Blutglukosekonzentration, erhöhter Plasmainsulinkonzentration, verringertem Pankreasinsulingehalt mit Degranulierung der B-Zellen in den Langerhansschen Inseln und einem erhöhten Triglyzeridgehalt im subkutanen Fettgewebe der Nachkommen. Dagegen findet sich zwischen den Nachkommen schwer diabetischer Muttertiere und Nachkommen von Kontrolltieren kein Unterschied im Körpergewicht.

Zum Zeitpunkt der Geburt lässt sich eine deutliche Beziehung zwischen der Schwere der mütterlichen diabetischen Stoffwechsellage und den Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen sowie dem Pankreasinsulingehalt und der Pankreashistologie der Neugeborenen nachweisen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMOVICI, A., SPORN, J., PRAGER, R., SHALTIEL, A., LARON, Z., LIBAN, E.: Glycogen metabolism in the placenta of Streptozotocin diabetic rats. Horm. Metab. Res. 10, 195-199 (1978)

AERTS, L., VAN ASSCHE, F.A.: Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes. J. Endocrinol. 73, 339-346 (1977)

AERTS, L., VAN ASSCHE, F.A.: Endocrine pancreas in the offspring of rats with experimentally induced diabetes. J. Endocrinol. 88, 81-88 (1981)

ANGERVALL, L., BJÖRNTORP, P., MARTINSSON, A.: Lipids in newborn of Alloxan diabetic rats. Diabetes 14, 724-728 (1965)

ARISON, R.N., FEUDALE, E.L.: Induction of renal tumor by Streptozotocin in rats. Nature 214, 1254-1255 (1965)

ASSCHE, F.A. VAN, GEPTS, W., AERTS, L.: The foetal endocrine pancreas in diabetes (human). Diabetologia 12, 423-432 (1976)

ASSCHE, F.A. VAN, GEPTS, W., AERTS, L.: Immunocytochemical study of the endocrine pancreas in the rat during normal pregnancy and during experimental diabetic pregnancy. Diabetologia 18, 487-491 (1980)

BLACKSHEAR, P.J., ROHDE, T.D., GROTTING, J.C., DORMAN, F.D., PERKINS, P.R., VARCO, R.L., BUCHWALD, H.: Control of blood glucose in experimental diabetes by means of a totally implantable insulin infusion device. Diabetes 28, 634-639 (1979)

BRÜCKMANN, G.: The diabetogenic activity of Alloxan in old and young rats. Endocrinology 41, 201 (1947)

CLARK, W., RUTTER, W.J.: Synthesis and accumulation of insulin in the fetal rat pancreas. Developmental Biology 29, 468-481 (1972)

COHEN, N.M., TURNER, R.C.: Plasma insulin in the foetal rat. Biol. Neonate 21, 107-111 (1972)

DAVOREN, P.R.: The isolation of insulin from a single rat pancreas. Biochem. Biophys. Acta 63, 150-153 (1962)

ERIKSSON, U., ANDERSSON, A., EFENDIC, S., EIDE, R., HELLERSTRÖM, C.: Diabetes in pregnancy: Effects of the foetal and newborn rat with particular regard to body weight, serum insulin concentration and pancreatic contents of insulin, glucagon and somatostatin. Acta Endocrinol. 94, 354-364 (1980)

ERIKSSON, U., ANDERSSON, A., HELLERSTRÖM, C.: Hormon content and insulin biosynthesis in the endocrine pancreas of the offspring of diabetic and subdiabetic rats. Diabetologia 13, 391 (1977)

FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. Bibliografisches Institut Mannheim, Wien, Zürich (1977)

FRERICHS, H., CREUTZFELDT, W.: Der experimentelle chemische Diabetes. Handbuch exp. Pharmakol. XXXII/1, 185-202, Springer-Verlag 1971

GABRIDGE, M.G., DENUNZIO, A., LEGATOR, M.S.: Microbial mutagenity of Streptozotocin in animal-medicated assays. Nature 221, 68-70 (1969)

GEIGY, J.R.A.G.: Pharmazeutische Abteilung (Hrsg.): Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, Red. Konrad Diem. 6. Aufl. S. 32 ff. (1960)

GOLOB, E.K., RISHI, S., BECKER, K.L. MOORE, C., SHAH, N.: The effect of Streptozotocin-induced diabetes on pancreatic insulin content of the fetus. Diabetes 19, 610-613 (1970)

GUILLAUME, M., KERVRAN, A.: Effects of Streptozotocin diabetic pregnancy in the rat on the pancreatic and plasma insulin levels of their fetuses. Diabetologia 13, 397 (1977)

HALMI, N.S.: Differentiation of two types of basophils in the adenohypophysis of the rat and the mouse. Stain. Technol. 27, 61-64 (1952)

HEGRE, O.D., Mc EVOY, R.C., BACHELDER, V., LAZAROW, A.: Fetal rat pancreas. Differentiation of the islet cell component in vivo and in vitro. Diabetes 22, 577-583 (1973)

HOET, J.J.: Diabetes und Schwangerschaft. MMW 119, 659-663 (1977)

HULTQUIST, G.: Diabetes and pregnancy: An animal study. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 27, 695-719 (1950)

INOUE, S., BRAY, G.A.: Sensitivity of beta cells to Streptozotocin in lean and obese rats. Horm. Metab. Res. 10, 273-280 (1978)

JUNOD, A., LAMBERT, A.E., ORCI, L., PICTET, R., GONED, A.E., RENOLD, A.E.: Studies of the diabetogenic action of Streptozotocin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126, 201-205 (1967)

JUNOD, A., STAUFFACHER, W., RENOLD, A.E.: Diabetogenic action of Streptozotocin: Relationship of dose to metabolic response. J. Clin. Invest. 48, 21-29 (1969)

KERVRAN, A., GIRARD, J.R.: Glucose-induced increase of plasma insulin in the rat foetus in utero. J. Endocrinol. 62, 545-551 (1974)

KERVRAN, A., GUILLAUME, M., JOST, A.: The endocrine pancreas of the fetus from diabetic pregnant rat. Diabetologia 15, 387-393 (1978)

KIM, J.N., RUNGE, W., WEILS, L.J., LAZAROW, A.: Effects of experimental diabetes on the offspring of the rat. Fetal growth, birth weight, gestation period, and fetal mortality. Diabetes 9, 396-404 (1960)

KIM, Y.S., JATOI, I., KIM, Y.: Neonatal macrosomia in maternal diabetes. Diabetologia 18, 407-411 (1980)

KURZ, H., NEUMANN, H.-G., FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: Allgemeine Pharmakologie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Hrsg.: W. FORTH, D. HENSCHLER, W. RUMMEL 2. Aufl., S. 20 (1977) Bibliografisches Institut Mannheim, Wien, Zürich

LAZAROW, A., KIM, J.N., WELLS, L.J.: Birth weight and fetal mortality in pregnant subdiabetic rats. Diabetes 9, 114-117 (1960)

MASIELLO, P., PAOLI, A. DE, BERGAMINI, E.: Age-dependent changes in the sensitivity of the rat to a diabetogenic agent (Streptozotocin). Endocrinology 96, 787-789 (1975)

Mc EVOY, R.C., MADSON, K.L.: Pancreatic insulin-, glucagon-, and somatostatin-positive islet cell population during the perinatal development of the rat. II. Changes in hormon content and concentration. Biol. Neonate 38, 255-259 (1980)

MEHNERT, H., FÖRSTER, H.: Diabetes mellitus. In: Stoffwechselkrankheiten, Biochemie und Klinik. 2. Aufl., S. 151-279 (1975) Thieme Verlag, Stuttgart

MORDES, J.P., ROSSINI, A.A.: Influence of age and sex on susceptibility to Streptozotocin diabetes. ADA , 132 (1980)

NAKHODA, A., WONG, H.A.: The induction of diabetes in rats by intramuscular administration of Streptozotocin. Experiencia 35, 1679-1680 (1979)

PEDERSEN, J.: The pregnant diabetic and her newborn. Ed. Munksgaard, Copenhagen (1967)

PICON, L.: Effect of insulin on growth and biochemical composition of the rat fetus. Endocrinology 81. 1419-1421 (1967)

PITKIN, R.M., ORDEN, D.E. VAN: Fetal effects of maternal Streptozotocin diabetes. Endocrinology 94, 1247-1253 (1974)

PITKIN, R.M., PLANK, C.J., FILER jr., L.J.: Fetal and placental composition in experimental maternal diabetes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 163-166 (1971)

QUASTEL, J.H., CANTERO, A.: Inhibition of tumour growth by D-Glucosamine. Nature 171, 252-254 (1953)

RAKIETEN, N., RAKIETEN, M.L., NADKARNI, M.V.: Studies on the diabetogenic action of Streptozotocin. Cancer Chemoth. Rep. 29, 91-98 (1963)

RASCH, R.: Control of blood glucose levels in the Streptozotocin diabetic rat using a long-acting heat-treated insulin. Diabetologia 16, 185-190 (1979)

RISHI, S., GOLOB, E.K., BECKER, K.L.: Streptozotocin diabetes in pregnant rats. Fed. Proc. 28, 2514 (1969)

RISHI, S., GOLOB, E.K., BECKER, K.L., SHAH, N.: Pancreatic insulin content of non pregnant, pregnant and post partum rats and the developing rat fetus. Diabetes 18, 268-272 (1969)

RUDAS, B.: Streptozotocin. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 830-861 (1972)

SALANS, L.B., ZARNOWSKI, M.J., SEGAL, R.: Effect of insulin upon the cellular character of rat adipose tissue. J. Lipid. Res. 13, 616-623 (1972)

SAUDEK, C.D., FINKOWSKI, M., KNOPP, R.H.: Plasma glucagon and insulin in rat pregnancy. Roles in glucose homeostasis. J. Clin. Invest. 55, 180-187 (1975)

SCHEIN, P.S., LOFTUS, S.: Streptozotocin: Depression of mouse liver pyridin nucleotids. Cancer Res. 28, 1501-1506 (1968)

SCHMIDT, F.H.: Enzymatische Teste zur Schnelldiagnose. In: 3. Intern. Donau-Symp. über Diab. mell., 1973 Verlag Maudrich, Wien-München-Bern

SIMON, C., MANZKE, H.: Krankheiten des Neugeborenen. In: Klinische Pädiatrie: Lehrbuch der Kinderheilkunde, S. 49-118 (1980) Hrsg.: C. SIMON, 3. Auflage Schattauer Verlag, Stuttgart-New York

SODOYEZ-GOFFAUX, F.R., SODOYEZ, J.C., FOA, P.P.: Effect of gestational age, birth and feeding on the insulinogenic response to glucose and tolbutamid by fetal and newborn rat pancreas. Diabetes 20, 586-591 (1971)

SOLOMON, F.: Embryomegliy and increased fetal mortality in pregnant rats with mild Alloxan diabetes. Diabetes 8, 45-50 (1959)

WAHLEFELD, A.W.: In: H.U. BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Aufl., Bd. 2. Verlag Chemie, Weinheim, 1974, S. 1878

WATTS, C., GAIN, K.R., SANDIN, P.L.: Glucose homeostasis in the developing rat. I. Blood glucose and immunoreactive insulin in the later stages of gestation in fetal rat. Biol. Neonate 30, 88-94 (1976)

WHITE, P.: Pregnancy and diabetes. In: "Joslin's Diabetes mellitus". Hrsg.: A. MARBLE, P. WHITE, R.L. BRADLEY 11th Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1971, S. 581-598

Herrn Professor Dr. F.A. Gries danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. L. Herberg für die Überlassung des Themas, für die grosszügige Unterstützung bei der Planung der Arbeit, für die ständigen Anregungen bei der Durchführung der Experimente und für die geduldige Betreuung bei der Zusammenstellung der Arbeit.

Den Damen und Herren des Diabetes-Forschungsinstitutes möchte ich herzlich danken für die freundliche, engagierte und gewissenhafte Mitarbeit bei der Durchführung der Experimente, besonders Frau J. Klein, Herrn G. Krömer, Frau E. Major, Herrn Dr. Partke, Frau J. Tiemann, Frau A. Schraven, Herrn H. Wadenpohl und Frau Dr. Wirdeier.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 19. November 1953 als Sohn des Schreiners Fritz Hellwig und seiner Gattin, der kaufmännischen Angestellten Maria Hellwig geb. Schmitz in Schwelm geboren.

Von Ostern 1960 bis Sommer 1968 besuchte ich die Volksschule in Wuppertal-Barmen. Eine Ausbildung zum Industriekaufmann absolvierte ich von August 1968 bis Juni 1971 bei der Maschinenfabrik Frölich & Klüpfel in Wuppertal-Barmen. Bis zum 31. Dezember 1973 war ich dort Sachbearbeiter in der Einkaufsabteilung.

Von August 1971 bis Juli 1975 besuchte ich das Abendgymnasium in Wuppertal-Barmen.

Vom Wintersemester 1975/76 an war ich bis zum Sommersemester 1982 an der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf immatrikuliert.

Das "Praktische Jahr" absolvierte ich im Marienhospital in Düsseldorf. Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 24. Mai 1982 in Düsseldorf.

Seit dem 1. Juli 1982 bin ich in der Anästhesieabteilung des Johanna-Etienne-Krankenhauses in Neuss als Assistenzarzt tätig.

Am 14. Mai 1982 heiratete ich in Neuss meine Frau Monika geb. Reimann.